

**WIRKUNG VON INTRAUTERIN VERABREICHTEN
ÖSTROGENEN AUF DIE
PROSTAGLANDIN F_{2α}-FREISETZUNG DURCH
DAS ENDOMETRIUM UND KONSEQUENZEN
FÜR DIE OVULATION DES SCHWEINES**

Bernhard Zöttl

Disbui. München

1988



Aus dem Institut für Tierhaltung und Tierzucht
der Universität Hohenheim
Fachgebiet Tierhaltung
Prof. Dr. R. Claus

vorgelegt über das

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und
Ernährungshysiologie der Tierärztlichen Fakultät der
Universität München

Wirkung von intrauterin verabreichten Östrogenen auf die
Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Freisetzung durch das Endometrium und
Konsequenzen für die Ovulation des Schweines

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
München

von
Bernhard Zöttl
aus
Augsburg

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. U. Lösch

Korreferent: Prof. Dr. H. Berner

Tag der Promotion: 29. Juli 1988

Table of Contents

1.	Einleitung	1
2.	Die Entstehung der deutschen Sprache	2
3.	Die deutsche Grammatik	3
4.	Die deutsche Literatur	4
5.	Die deutsche Kunst	5
6.	Die deutsche Wissenschaft	6
7.	Die deutsche Politik	7
8.	Die deutsche Religion	8
9.	Die deutsche Ethik	9
10.	Die deutsche Philosophie	10
11.	Die deutsche Geschichte	11
12.	Die deutsche Geographie	12
13.	Die deutsche Naturgeschichte	13
14.	Die deutsche Medizin	14
15.	Die deutsche Landwirtschaft	15
16.	Die deutsche Industrie	16
17.	Die deutsche Handelsgeschichte	17
18.	Die deutsche Seefahrt	18
19.	Die deutsche Kolonialgeschichte	19
20.	Die deutsche Sozialgeschichte	20
21.	Die deutsche Volkskunde	21
22.	Die deutsche Archäologie	22
23.	Die deutsche Ethnologie	23
24.	Die deutsche Anthropologie	24
25.	Die deutsche Paläontologie	25
26.	Die deutsche Botanik	26
27.	Die deutsche Zoologie	27
28.	Die deutsche Mineralogie	28
29.	Die deutsche Geologie	29
30.	Die deutsche Meteorologie	30
31.	Die deutsche Astronomie	31
32.	Die deutsche Physik	32
33.	Die deutsche Chemie	33
34.	Die deutsche Biologie	34
35.	Die deutsche Medizin	35
36.	Die deutsche Pharmazie	36
37.	Die deutsche Veterinärmedizin	37
38.	Die deutsche Landwirtschaft	38
39.	Die deutsche Industrie	39
40.	Die deutsche Handelsgeschichte	40
41.	Die deutsche Seefahrt	41
42.	Die deutsche Kolonialgeschichte	42
43.	Die deutsche Sozialgeschichte	43
44.	Die deutsche Volkskunde	44
45.	Die deutsche Archäologie	45
46.	Die deutsche Ethnologie	46
47.	Die deutsche Anthropologie	47
48.	Die deutsche Paläontologie	48
49.	Die deutsche Botanik	49
50.	Die deutsche Zoologie	50
51.	Die deutsche Mineralogie	51
52.	Die deutsche Geologie	52
53.	Die deutsche Meteorologie	53
54.	Die deutsche Astronomie	54
55.	Die deutsche Physik	55
56.	Die deutsche Chemie	56
57.	Die deutsche Biologie	57
58.	Die deutsche Medizin	58
59.	Die deutsche Pharmazie	59
60.	Die deutsche Veterinärmedizin	60
61.	Die deutsche Landwirtschaft	61
62.	Die deutsche Industrie	62
63.	Die deutsche Handelsgeschichte	63
64.	Die deutsche Seefahrt	64
65.	Die deutsche Kolonialgeschichte	65
66.	Die deutsche Sozialgeschichte	66
67.	Die deutsche Volkskunde	67
68.	Die deutsche Archäologie	68
69.	Die deutsche Ethnologie	69
70.	Die deutsche Anthropologie	70
71.	Die deutsche Paläontologie	71
72.	Die deutsche Botanik	72
73.	Die deutsche Zoologie	73
74.	Die deutsche Mineralogie	74
75.	Die deutsche Geologie	75
76.	Die deutsche Meteorologie	76
77.	Die deutsche Astronomie	77
78.	Die deutsche Physik	78
79.	Die deutsche Chemie	79
80.	Die deutsche Biologie	80
81.	Die deutsche Medizin	81
82.	Die deutsche Pharmazie	82
83.	Die deutsche Veterinärmedizin	83
84.	Die deutsche Landwirtschaft	84
85.	Die deutsche Industrie	85
86.	Die deutsche Handelsgeschichte	86
87.	Die deutsche Seefahrt	87
88.	Die deutsche Kolonialgeschichte	88
89.	Die deutsche Sozialgeschichte	89
90.	Die deutsche Volkskunde	90
91.	Die deutsche Archäologie	91
92.	Die deutsche Ethnologie	92
93.	Die deutsche Anthropologie	93
94.	Die deutsche Paläontologie	94
95.	Die deutsche Botanik	95
96.	Die deutsche Zoologie	96
97.	Die deutsche Mineralogie	97
98.	Die deutsche Geologie	98
99.	Die deutsche Meteorologie	99
100.	Die deutsche Astronomie	100

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Literatur	2
2.1.	Der Genitaltrakt des weiblichen Schweines	2
2.1.1.	Vagina und Zervix	2
2.1.2.	Uterus und Eileiter	3
2.1.3.	Das Ovar	4
2.1.4.	Gefäßversorgung des Genitaltraktes	7
2.2.	Fortpflanzungsphänomene beim weiblichen Schwein	11
2.2.1.	Der Zyklus des Schweines	11
2.2.2.	Zyklische Änderungen am Genitaltrakt	12
2.2.3.	Hormonale Zyklusregulation	13
2.2.3.1.	Hypothalamus, Hypophyse und Ovar	13
2.2.3.2.	Funktionen des Uterus im Sexualzyklus des Schweines	14
2.2.4.	Follikulogenese und Ovulation	17
2.2.4.1.	Follikelentwicklung	17
2.2.4.2.	Hypothesen zum Ovulationsmechanismus	18
2.2.4.3.	Präovulatorische Veränderungen in der Follikularflüssigkeit des Schweines	21
2.2.4.4.	Indomethacin- und Aspirin-Wirkungen auf die Ovulation	22
2.2.5.	Befruchtung	24
2.2.6.	Embryonale Entwicklung	25
2.3.	Einflüsse auf weibliche Fortpflanzungsfunktionen des Schweines	26
2.3.1.	Einfluß des Alters	26
2.3.2.	Saisonale Schwankungen der Fruchtbarkeit des weiblichen Schweines	26
2.3.3.	Einfluß des Ebers auf weibliche Fortpflanzungsfunktionen	27
2.4.	Das Ejakulat des Ebers	28
2.4.1.	Zusammensetzung und Herkunft des Eber-ejakulates	28

	Seite
2.4.2.	Hormone des Eberejakulates 29
2.4.3.	Wirkungen der Seminalöstrogene auf Fort- pflanzungsfunktionen des Schweines 30
2.4.3.1.	Einfluß auf die Uteruskontraktilität 31
2.4.3.2.	Mögliche Einflüsse der Seminalöstrogene auf die Ovulation 32
2.4.3.2.1.	Einflüsse auf die präovulatorische LH- Freisetzung 32
2.4.3.2.2.	Einflüsse auf die follikulären Prosta- glandinkonzentrationen 33
3.	Fragestellung 37
4.	Material und Methodik 38
4.1.	Versuchstiere 38
4.2.	Kathetermaterial 39
4.3.	Operationen am Schwein 41
4.3.1.	Narkose 41
4.3.2.	Operative Techniken am Schwein 42
4.3.2.1.	Verlegung eines V. jugularis-Dauerkatheters 42
4.3.2.2.	Verlegung eines Dauerkatheters in das Uteruslumen 43
4.3.2.3.	Verlegung eines Dauerkatheters in die V. utero-ovarica 43
4.3.2.4.	Postoperative Versorgung 44
4.3.2.5.	Katheterpflege 44
4.4.	Versuchsablauf 45
4.4.1.	Untersuchungen zur Wirkung von intrauterin applizierten Östrogenen auf die Prosta- glandinfreisetzung des Uterus 46
4.4.2.	Untersuchungen zur Wirkung von Indomethacin und PGF _{2α} auf hormonale und zeitliche Ab- läufe im Östrus 48
4.4.2.1.	Versuchsstrategie 48
4.4.2.2.	Versuchsdurchführung 50
4.4.2.2.1.	Behandlungsgruppen 50
4.4.2.2.2.	Zeitlicher Ablauf 50
4.5.	Hormonanalytik 53
4.6.	Statistik 54

III

	Seite
5.	Ergebnisse 55
5.1.	Wirkung von intrauterin applizierten Östrogenen auf die Prostaglandinfrei- setzung des Uterus 55
5.2.	Wirkung von Indomethacin und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf hormonale und zeitliche Abläufe im Östrus 64
5.2.1.	Beispiele für die erfaßten Hormonverlaufs- kurven 64
5.2.2.	PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis+4 ein- schließlich Intensivversuchsphase 66
5.2.3.	Auswirkungen von Indomethacin und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf den Verlauf der Konzentrationen von Progesteron, Östradiol-17 β und LH 69
6.	Diskussion 74
6.1.	Diskussion der Methodik 74
6.2.	Diskussion der Ergebnisse 75
6.2.1.	Wirkung von intrauterin applizierten Östrogenen auf die Prostaglandinfreisetzung des Uterus 75
6.2.2.	Wirkung von Indomethacin und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf hormonale und zeitliche Abläufe im Östrus 76
6.2.3.	Schlußfolgerungen 79
7.	Zusammenfassung 80
	Summary 82
8.	Literatur 84
9.	Anhang 102

1. Einleitung

Die Ovulation ist beim Schwein, wie auch bei anderen Tierarten und beim Menschen ein komplexer, bisher in seinen Mechanismen nicht vollständig geklärter Vorgang.

Im Gegensatz zu einigen Säugetieren, die nur im Anschluß an eine Kopulation ovulieren (induzierte Ovulation), kommen beim Schwein die Graafschen Follikel auch ohne Deckakt zur Ovulation (spontane Ovulation). Die Regulation der Follikelentwicklung und Ovulation erfolgt durch eine Reihe, sich zum Teil gegenseitig beeinflussender Hormone, die ihrerseits der Kontrolle des zentralen Nervensystems unterstehen.

Speziell beim Schwein unterliegen die zeitlichen Beziehungen zwischen hormonalen Veränderungen, Rausche und Ovulation jedoch erheblichen Schwankungen. Dabei ist eine Beeinflussung dieser zeitlichen Zusammenhänge durch Eberkontakt bzw. Deckakt festzustellen.

Neben dem Einfluß der als Pheromone wirksamen $\Delta 16$ -Steroide des Ebers auf die Rausche ergeben sich auch eine Reihe von Hinweisen auf die Beeinflussung der Ovulation, Konzeptionsraten und Wurfgröße durch Inhaltsstoffe des Ejakulates. Dabei ist speziell beim Eber an die hohen Östrogengehalte des Ejakulates zu denken.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Wirkung von intrauterin verabreichten Östrogenen auf die Prostaglandin $F2\alpha$ -Freisetzung durch das Endometrium und deren Konsequenzen für die Ovulation des Schweines zu untersuchen.

2. Literatur

2.1. Der Genitaltrakt des weiblichen Schweines

2.1.1. Vagina und Zervix

Die Vagina des maturen Schweines ist ca. 100-120 mm lang. Ihre Wand gliedert sich in die Mukosa, eine beim Schwein relativ deutlich ausgeprägte Muskularis und die Adventitia. Die Adventitia setzt sich retroperitoneal in das festere Septum vesico-urethro-vaginale und das nachgiebigere Septum recto-vaginale fort und führt Blutgefäße an die Vagina heran. Die drüsenlose Mucosa der Vagina wird von einem mehrschichtigen, nicht oder kaum verhornenden Plattenepithel begrenzt.

Der derb-knotigen Cervix uteri des Schweines, mit einer Länge von 15-25 cm, fehlt eine Portio vaginalis uteri wie auch eine deutliche Begrenzung des Ostium uteri internum. Sie ist durch die sogenannten Verschlusskissen, Pulvini cervicales, gekennzeichnet. Diese bestehen aus polsterartigen, sich alternierend gegenüberstehenden Erhebungen und gewährleisten einen guten Verschluss des Uterus. Die mit Drüsen durchsetzte Propria mucosae trägt auf ihrer Innenseite eine mehrschichtige prismatische Epithelschicht. Die Muskularis der Zervix ist in eine kräftigere Ring- und schwächere Längsmuskelschicht gegliedert (Nickel, Schummer, Seiferle, 1982).

2.1.2. Uterus und Eileiter

Der Uterus bicornis des Schweines setzt sich aus dem nur ca. 50 mm langen Corpus uteri und den bei Altsauen bis zu 2 m langen Cornua uteri zusammen.

Die Innenauskleidung des Uterus, das insbesondere im Bereich des Corpus uteri stark in Falten gelegte Endometrium, trägt ein je nach Zyklusstand sekretorisch aktives, ein-bis mehrschichtiges Epithel. Das Endometrium ist in der propria mukosae von verästelten tubulösen Drüsen durchsetzt. Die Muskularis (Myometrium) besteht aus einem kräftigeren Stratum circulare und einem schwächeren Stratum longitudinale. Zwischen diese und die Muskelfaseranteile des Myometriums schiebt sich die beim Schwein nur schwach ausgebildete Zona vasculosa ein (Schmaltz, 1911; zit. nach Fabian, 1960). Das Mesometrium, Lig. latum uteri bildet den gekröseartigen Aufhängeapparat des Uterus. Die beiden Serosafalten teilen sich am Uterus auf und überziehen ihn als Perimetrium. Zwischen diesen beiden Lamellen befindet sich das Parametrium, das aus lockerem Bindegewebe besteht und Blutgefäße und Nerven an den Uterus heranführt.

Der Eileiter, Tuba uterina beginnt ovarwärts mit dem trichterförmigen Infundibulum tubae, das an seinem freien Rand die Eileiterfransen, Fimbriae tubae trägt. Das Ostium abdominale tubae führt in den erweiterten Anfangsteil des Eileiters, die Ampulla tubae. Der sich anschließende Isthmus tubae, dem eine gewisse Reservoirfunktion für die Spermien zukommt, mündet schließlich mit dem Ostium uterinum tubae in die Uterushornspitze.

Der sich aus Mesosalpinx, Mesovar und Lig. ovarii proprium zusammensetzende Aufhängeapparat bildet die beim Schwein das Ovar kapuzenförmig umhüllende Bursa ovarica (Nickel, Schummer, Seiferle, 1982).



2.1.3. Das Ovar

Die grobhöckrigen, walzenförmigen Ovarien des Schweines machen embryonal eine dem Descensus bei männlichen Tieren vergleichbare Wanderung durch. Sie kommen deshalb relativ weit kaudal, etwa in halber Höhe des Beckeneingangs zu liegen.

Seine Extremitas tubaria liegt dem Infundibulum tubae uterina benachbart, seine Extremitas uterina ist durch das Lig. ovarii proprium mit der Uterushornspitze verbunden.

Auf seiner Außenfläche ist das Ovar von einer Epithelschicht überzogen, an die sich eine derbe Bindegewebsschicht, die Tunica albuginea anschließt. Gefäße und Nerven treten am Hilus ovarii in den Eierstock ein.

Am Eierstock des Schweines läßt sich eine Gliederung in Rindensubstanz und eine mehr locker gefügte gefäßreiche Marksubstanz, Zona vasculosa erkennen. Das Rindenstroma, das sich aus pluripotenten Stromafibrozyten zusammensetzt, bildet die Grundlage der Rindensubstanz, der Zona parenchymatosa (Nickel, Schummer, Seiferle, 1982).

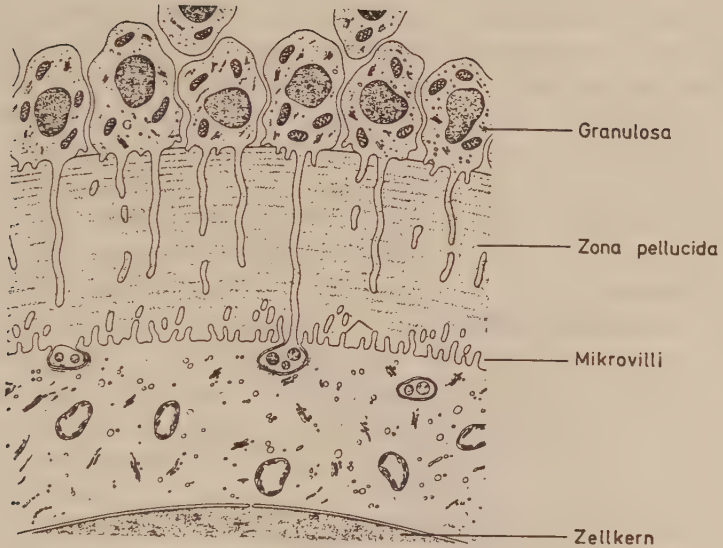
Zwischen diesen Zellen sind die Oozyten eingebettet, die sich vor und nach der Geburt aus den Oogonien entwickeln. Man schätzt ihre Zahl beim Schwein auf ca. 60.000 pro Ovar (Nickel, Schummer, Seiferle, 1982).

Sie sind bereits von mesodermalen Follikelzellen, Äquivalenten der Sertolizellen umgeben.

Aus ihnen entwickeln sich Primordialfollikel, die von einer Lage flacher granulierter Follikelepithelzellen (Granulosa-zellen) und einer bindegewebigen Hüllschicht, der Theka folliculi umgeben sind.

Mit Höherwerden des Follikelepithels entwickelt sich an der Grenzfläche Oozyte-Follikelzellen die Membrana pellucida (Oolemma). Sowohl Oozyte als auch die innerste Schicht der Follikelzellen stehen mit der Membrana pellucida über feine Fortsätze in Kontakt (Baker, 1982; Bargmann, 1977).

Abb. 1: Histologie der Zona pellucida eines Graafischen Follikels (Baker, 1982)

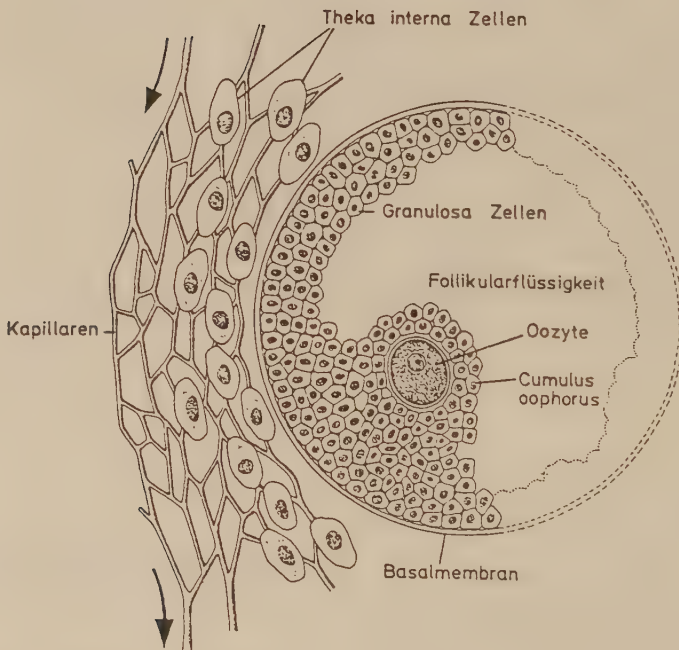


Aus diesen Primärfollikeln entstehen infolge mitotischer Teilungen der Follikelzellen Sekundärfollikel mit einer mehrschichtigen Membrana granulosa.

Der Tertiär- oder Graafsche Follikel formt sich durch Ausbildung einer von Flüssigkeit erfüllten Höhle, dem Antrum. Hierdurch kommt die Oozyte mit ihren sie umgebenden Follikelzellen (Cumulus oophorus) an den Rand des Antrums zu liegen.

Die innerste Schicht der Follikelzellen, die mit der Membrana pellucida in enger Verbindung steht, stellt die Corona radiata dar. Die sich deutlich darstellende Bindegewebshülle um den Follikel weist eine Gliederung in eine gefäßreiche Innenzone (Theka interna) und fester gefügte Ausenzone (Theka externa) auf (Bargmann, 1977; Baird, 1984).

Abb. 2: Tertiärfollikel (Baird, 1984)



2.1.4. Gefäßversorgung des Genitaltraktes

Die arterielle Versorgung des Genitaltraktes beim Schwein erfolgt über die A. ovarica, die A. uterina und die A. vaginalis (Oxenreider et al., 1965; Nunez & Getty 1970).

Die A. ovarica entspringt der Aorta, teilt sich nach ca. 8 cm in mehrere Äste auf und bildet kraniodorsal des Ovars einen kräftigen Plexus. Zweige dieses Plexus ziehen zum Ovar, zur Mesosalpinx, zur Tuba uterina und zu kaudalen Uterusteilen (Nickel, Schummer, Seiferle, 1982).

Sie bilden auch Anastomosen mit Ästen der A. uterina, die der A. umbilicalis entspringt (Oxenreider et al., 1965).

Auf der venösen Seite erfolgt die Drainage des Genitaltraktes durch einen Ast der V. urogenitalis, die V. uterina media und die V. utero-ovarica. Die V. uterina media übernimmt hauptsächlich das venöse Blut der Zervix, des Corpus uteri sowie zum Teil der kaudalen Drittel der Uterushörner (Del Campo & Ginther, 1973; Nunez & Getty, 1970). Sie zieht mit 2-3 Kanälen bogenförmig nach kranial und hat dabei im kaudalen Abschnitt einen Abstand von ca. 30 mm, im kranialen Abschnitt von ca. 70 mm zum Uterushorn (Del Campo und Ginther, 1973). In diesem Bereich verläuft sie über eine Strecke von 30-44 mm gemeinsam mit der A. uterina. Im weiteren Verlauf nimmt sie 1-2 venöse Zweige aus dem Gebiet des Ureters auf. Sie mündet nach Vereinigung mit der V. utero-ovarica (Del Campo & Ginther, 1973) oder direkt (Nunez & Getty, 1970) in die V. iliaca communis.

Der Ramus uterinus der V. utero-ovarica versorgt mit einem hinteren Ast das mittlere und zum Teil vordere Drittel des Uterus und mit einem kranialen Ast das vordere Uterusdrittel, Tuba uterina und Mesosalpinx. Das kaudale Gefäß zieht zwischen äußerem Gefäßbogen der V. uterina und dem Uterus nach kaudal (s. Abb. 3). Nach Zufluß des ovariellen venösen Blutes über 1-2 Rami ovarici ca. 10-20 mm unterhalb des Ovars (Oxenreider et al., 1965) mündet die V. utero-ovarica

direkt (Nunez & Getty, 1970) oder nach Vereinigung mit der V. uterina media (Del Campo & Ginther, 1973) in die V. iliaca communis.

Abb. 3: Venen des linken Uterushorns und Ovars beim Schwein
(nach Del Campo & Ginther, 1973)



- 1 Ovar
- 2 V. utero-ovarica
- 3 V. uterina media
- 4 Uterus

Eine sehr enge Wechselbeziehung zwischen A. ovarica und V. utero-ovarica kommt durch die plexusartige Aufzweigung der A. ovarica ca. 60 mm unterhalb der Basis des Ovars und die enge Verflechtung dieses pampiniformen Plexus mit den Ästen der V. utero-ovarica zustande (s. Abb. 4).

Abb. 4: Arterien und Venen des rechten Ovars beim Schwein
(nach Del Campo & Ginther, 1973)

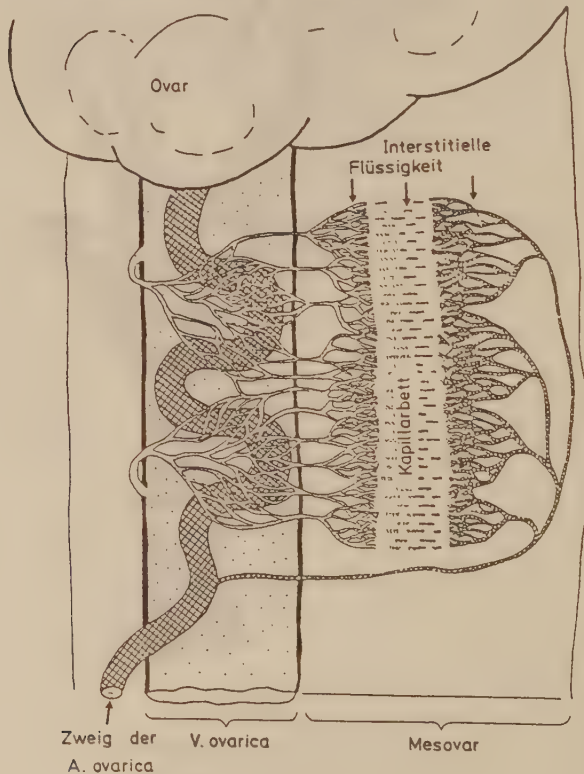


- 1 Ovar
- 2 V. utero-ovarica
- 3 A. ovarica

Distal des Plexus kommt die A. ovarica zwischen 2-3 Kanälen der V. utero-ovarica zu liegen. Hierdurch ergibt sich eine enorme Vergrößerung der Kontaktfläche zwischen arteriellen und venösen Gefäßen (Del Campo & Ginther, 1973; Nunez & Getty, 1970).

Eine indirekte Verbindung arteriellen und venösen Blutes entsteht außerdem über das Kapillargebiet des Plexus, der von Zweigen der A. ovarica versorgt wird und in die V. ovarica mündet (Kryzowski et al., 1982; s. Abb. 5).

Abb. 5: "Verbindung" der A. ovarica und V. ovarica über das Kapillargebiet des subovariellen Plexus (Kryzowski et al., 1982).



2.2. Fortpflanzungsphänomene beim weiblichen Schwein

2.2.1. Der Zyklus des Schweines

Die Zykluslänge des europäischen Hausschweines (*Sus scrofa domesticus*) beträgt im Durchschnitt 21 Tage, wobei Intervalle zwischen 18 und 24 Tagen noch im Normbereich liegen (Corner, 1921).

Obwohl der Zyklus grundsätzlich regelmäßig das ganze Jahr über auftreten kann (ganzjährig polyöstrisch), ist eine gewisse Saisonalität zu erkennen (Claus & Weiler, 1985; Claus et al., 1987 a).

Der Proöstrus mit einer Länge von 2 Tagen äußert sich durch eine gewisse Unruhe der Sau, Fraßunlust, Rötung und Schwellung der Scham, sowie geringgradigen Schleimausfluß. Die Sau springt in diesem Stadium häufig auf andere Sauen auf, duldet selber aber den Aufsprung nicht. In der folgenden 2 bis 3 Tage dauernden Östrusphase stellt sich neben den deutlicher werdenden Rauschesymptomen der Proöstrusphase ein zunehmender Duldungsreflex ein. Dabei ist der Duldungsreflex im ersten Drittel und gegen Ende der Rausche meist nur vom Eber auszulösen (Andersson & Einarsson, 1980).

Da die Ovulation ca. 2 Tage nach Beginn der ersten Rauschesymptome erfolgt (Dziuk, 1970), liegt der günstigste Besamungstermin in der Zeit maximal ausgeprägter Duldungsstarre.

Die Zahl der ovulierenden Follikel ist beim Schwein abhängig vom Alter (s. Kap. 2.3.1.) und beträgt in der Phase optimaler Fruchtbarkeit 15-20 Follikel (Dziuk, 1977).

Die Phase des Metöstrus dauert durchschnittlich 2 Tage, der Diöstrus ca. 14 Tage.

2.2.2. Zyklische Änderungen am Genitaltrakt

Während des Zyklus laufen adäquat zu den hormonellen Veränderungen morphologische und funktionelle Veränderungen am Genitaltrakt ab. Mit Heranbildung der Follikel und damit steigenden Östrogenkonzentrationen kommt es zur Proliferation des Endometriumepithels und der Uterindrüsen (Corner, 1921), sowie zur Verdickung und oberflächlichen Verhornung des Vaginalepithels (Nickel, Schummer, Seiferle, 1982).

Nach der Ovulation und damit Corpus luteum Heranbildung kommt es unter Progesteroneinfluß zur sogenannten Sekretionsphase des Endometriums, das hypertrophierte Vaginalepithel bildet sich wieder zurück. Ausdruck der Sekretionsleistung ist ein beim Schwein bis zum 15. Tag ansteigender Proteingehalt des Uteruslumens. Dieser fällt ab dem 16. Tag und weist zum Östrus hin wieder Minimalwerte auf. (Murray et al., 1972; Squire et al., 1972).

Auch die Durchblutungsverhältnisse des Genitaltraktes unterliegen zyklischen Änderungen.

So sind der ovarielle Blutfluß (Magness et al., 1983) und die vaskuläre Kontraktilität (Reynolds & Ford, 1984) mit der Progesteronkonzentration positiv und mit der Östrogenkonzentration negativ korreliert.

2.2.3. Hormonale Zyklusregulation

2.2.3.1. Hypothalamus, Hypophyse und Ovar

Der Hypothalamus als übergeordnetes Regulationszentrum steht unter Kontrolle des zentralen Nervensystems. Er steuert über die Sekretion von GnRH aus endokrinen Neuronen in Portalgefäße des Hypophysenvorderlappens die "Ausschüttung" der gonadotropen Hormone FSH und LH.

Positive und negative Rückkopplungsmechanismen, die sich in long-loop-Feedback, (Östrogene, Progesteron - Hypothalamus) short-loop-Feedback (LH, FSH - Hypothalamus) und ultra-short-loop-Feedback-Mechanismen (GnRH - Hypothalamus) funktionell einteilen lassen, kontrollieren des weiteren die tonische und zyklische FSH- und LH-Sekretion der Adenohypophyse (Karsch, 1984). Eine mögliche zusätzliche Feinsteuerung der FSH-Sekretion und des damit abhängigen Follikelwachstums durch Inhibin und andere Proteine, die aus der Follikelflüssigkeit isoliert wurden, wird diskutiert (Foxcroft & Hunter, 1985; Foxcroft, 1987; Li & Ramasharma, 1987;). Nach Wegfall des Progesteronblocks auf die GnRH-Sekretion kommt es zur vermehrten LH- und FSH-Freisetzung. Die LH-Wirkung vor allem auf die Theka-Zellen und FSH-Wirkung v.a. auf die Granulosa-Zellen führt zur gesteigerten follikulären Östrogensynthese (Kap.2.2.4.1.).

Steigende Östrogenkonzentrationen lösen über positiven Feedback beim Schwein nach ca. 8-15 Stunden den sogenannten präovulatorischen LH-Peak aus und bewirken gleichzeitig eine verminderte FSH-Ausschüttung (van de Wiel et al., 1981). Die Zeitspannen zwischen Östrogen- und LH-Peak, wie auch zwischen LH-Peak und Ovulation (ca. 36-40 Stunden) unterliegen beim Schwein erheblichen Schwankungen (Foxcroft & van de Wiel, 1982).

Zusätzlich werden durch die hohen Östrogenkonzentrationen die äußeren Rauschesymptome verursacht, wobei jedoch bei der Sau zwischen Östrogenmaxima und Duldungsreflex eine nur sehr geringe zeitliche Korrelation besteht (Claus et al., 1987a). Die Bedeutung der während der Pro- und Östrusphase

erhöhten Prolaktin- und Relaxinkonzentrationen des Schweines ist noch nicht eindeutig geklärt (van de Wiel et al., 1981; Ali et al., 1986).

Nach der Ovulation bilden sich die Zellen der Follikel spontan zu Corpora lutea-Zellen um. Im Gegensatz zu Wiederkäuern (Niswender et al., 1985) bedarf diese Umbildung keiner kontinuierlichen LH-Sekretion (Hansel & Convey, 1983). Jedoch wirkt LH auch beim Schwein zusätzlich stimulierend auf die Progesteronsekretion der Thekazellen (Watson & Wrigglesworth, 1975). Infolge dieser Luteinisierung ist ein Anstieg der Progesteronkonzentration ab Tag 3 des Zyklus feststellbar. Der Verlauf von Progesteron gehört zu den am besten dokumentierten Hormonprofilen. (Tillson & Erb, 1967; Stabenfeldt et al., 1969; Tillson et al., 1970; Henricks et al., 1972; van de Wiel et al., 1981).

2.2.3.2. Funktionen des Uterus im Sexualzyklus des Schweines

Die Corpus-luteum-Regression (Luteolyse) bei ausbleibender Gravidität wird durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ induziert.

So stellt sich ab Tag 13, 14 bis 18 des Zyklus eine erhebliche Steigerung der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentrationen mit wellenförmigen Peaks ein (Blatchley et al., 1972; Gleeson & Thorburn, 1973; Gleeson et al., 1974; Frank et al., 1977; Shille et al., 1979; Kindahl et al., 1981; Hunter & Poyser, 1982). Auffällig, aber in ihrer Bedeutung ungeklärt sind die erhöhten peripheren Konzentrationen des Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -Metaboliten (Moeljono et al., 1977; Shille et al., 1979; Kindahl et al., 1981) bzw. der Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -Konzentrationen in der V. utero-ovarica (Yamada et al., 1984; Claus, unveröffentlichte Daten) zur Zeit der Rausche.

Durch Infusion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in die V. uterina läßt sich eine Regression des Corpus luteum erreichen (Gleeson, 1974).

Die Synthese des luteolytisch wirksamen $\text{PGF}_{2\alpha}$ wird dem Endometrium zugeschrieben (Poyser, 1971; Patek & Watson, 1976). Auch die Verzögerung der Corpus-luteum-Regression

nach Hysterektomie bzw. Unterbindung der V. utero-ovarica sowie die luteolytische Wirksamkeit eines "IUD" läßt auf die endometriale Herkunft von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ schließen (Poyser, 1971; Kelly, 1981). Bei Primaten wird zusätzlich das Corpus-luteum selbst als Syntheseort für $PGF_{2\alpha}$ diskutiert (Patek & Watson, 1976). Die Syntheseleistung von $PGF_{2\alpha}$ läßt sich beim Schwein, Schaf, der Ratte und beim Menschen abhängig von der Progesteronkonzentration durch Östrogene (Roberts et al., 1975; Blatchley et al., 1975; Ham et al., 1975; Kelly, 1981) oder auch Oxytocin (Roberts et al., 1975; Cort et al., 1984) steigern.

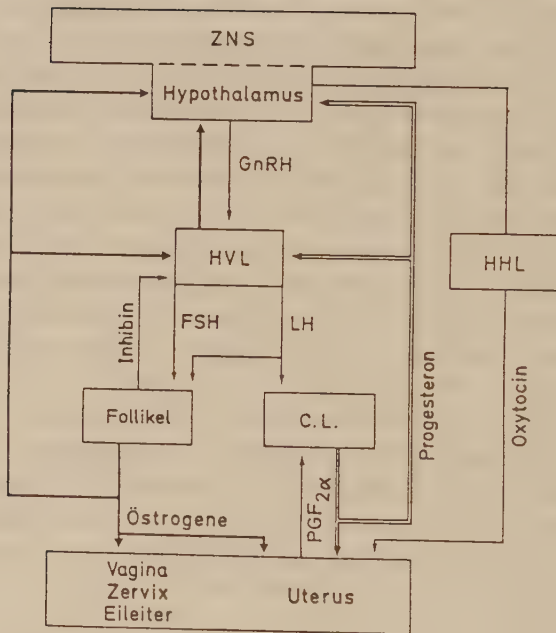
Auf Grund der weitgehenden Metabolisierung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ bei schon einer Lungenpassage (Lands, 1979; Kindahl, 1981) ist für die Wirksamkeit des vom Endometrium produzierten $PGF_{2\alpha}$ am Ovar ein direkter Weg vom Endometrium zum Ovar unter Umgehung des großen Kreislaufes nötig.

Durch die besondere Gefäßarchitektur des Utero-Ovar-Gebietes beim Schwein (siehe 2.1.5.) ist ein Übertritt von Molekülen im engen Kontaktbereich der Kanäle der V. utero-ovarica mit der A. ovarica möglich (Counter-Current-Pathway).

In diesem arterio-venösen Kontaktgebiet wird möglicherweise zusätzlich über eine Verdünnung der Gefäßwände die Diffusion von Stoffen entlang ihres Konzentrationsgradienten erleichtert. Außerdem besteht über das Kapillargebiet des Plexus eine mehr oder weniger direkte Verbindung zwischen arteriellem und venösem Blut (Krzyszowski et al., 1982, siehe Abb. 5).

Beim Schwein hat eine unilaterale $PGF_{2\alpha}$ Infusion in die V. utero-ovarica auch eine gewisse Corpus-luteum-Regression des kontralateralen Ovars zur Folge. Andererseits wird trotz unilateraler Hysterektomie eine teilweise Corpus luteum-Regression am ipsilateralen Ovar erreicht. Daher erscheint auch ein direkter lymphatischer Weg vom Uterus zum kontralateralen Ovar möglich (Kotwica, 1980).

Abb. 6: Hormonale Zyklusregulation



2.2.4. Follikulogenese und Ovulation

2.2.4.1. Follikelentwicklung

Nach Wegfall der hemmenden Wirkung von Progesteron auf die GnRH-, und damit LH-, FSH- Sekretion kommt es unter Einwirkung der Hypophysenhormone zur Weiterentwicklung der Sekundärfollikel. Die Bindung von LH an Rezeptoren der Theka interna-Zellen, wie auch die Bindung von FSH an Rezeptoren v.a. der Granulosazellen führt zur Aktivierung einer rezeptorgebundenen Adenylcyclase und damit zur vermehrten Bildung von cAMP (Armstrong, 1981; Behrmann, 1979). In den Thekazellen kommt es dadurch zur vermehrten Synthese von Androgenen insbesondere Testosteron (Evans et al., 1981). Nach Übertritt von Testosteron in die Granulosazellen wird hier auf Grund der durch cAMP gesteigerten Aromatase-Aktivität vermehrt Östradiol aus Testosteron synthetisiert (Le Maire & Marsh, 1975; Behrmann, 1979; Armstrong, 1981). Steigende Östrogenkonzentrationen erhöhen ihre eigene Synthese durch positiven Feedback auf die LH-Sekretion. Beim Schwein wird zusätzlich eine östrogenbedingte Erhöhung der LH-Rezeptoren pro Zelle diskutiert (Daguet, 1979; Foxcroft, 1987).

Adäquat zu diesen hormonellen Veränderungen kommt es am Follikel infolge steigender Mitoseraten der Granulosazellen zur Mehrschichtung der Granulosa und Bildung der Corona radiata (Baker, 1982; Mauleon & Mariana, 1977).

Die steigende intrafollikuläre Flüssigkeitsansammlung resultiert aus einer verstärkten Vaskularisation der Theka interna sowie einer Permeabilitätserhöhung der Blut-Follikel Barriere (Espey, 1980) und führt damit zum präovulatorischen Graafschen Follikel.

Nach der Ovulation bilden sich eine Vielzahl kleiner Follikel (1-3 mm) an. Jedoch durchläuft nur ein Teil die Entwicklung vom Sekundär- zum Tertiärfollikel und kommt zur Ovulation. Ab dem Tag 17 geht die Anbildung der Tertiärfollikel mit der Atresie der kleineren Follikel einher (Brinkley, 1981; Clark et al., 1982; Foxcroft, 1987).

2.2.4.2 Hypothesen zum Ovulationsmechanismus

Der präovulatorische LH-Peak stellt den wichtigsten Auslöser für die Ovulation dar.

So ist durch Applikation von Nembutal®, das den Aufbau der präovulatorischen LH-Konzentrationen verhindert, bei Ratten eine vollständige Ovulationsblockade zu erreichen. Diese kann durch Substitution von LH wieder aufgehoben werden (Tsafriri et al., 1982).

Aber auch die ovulationsauslösende Wirkung von HCG bei präpuberalen Jungsauen, die mit PMSG vorbehandelt wurden, belegt die entscheidende Bedeutung von LH im Ovulationsgeschehen.

Die hohen präovulatorischen LH-Konzentrationen bewirken komplexe, vielfältig ineinander verknüpfte Vorgänge am präovulatorischen Follikel, die zur Öffnung der Follikelwand und Ausstoß der Oozyte führen. Dabei unterliegt die Zeitspanne zwischen LH-Peak und Ovulation beim Schwein jedoch erheblichen Schwankungen.

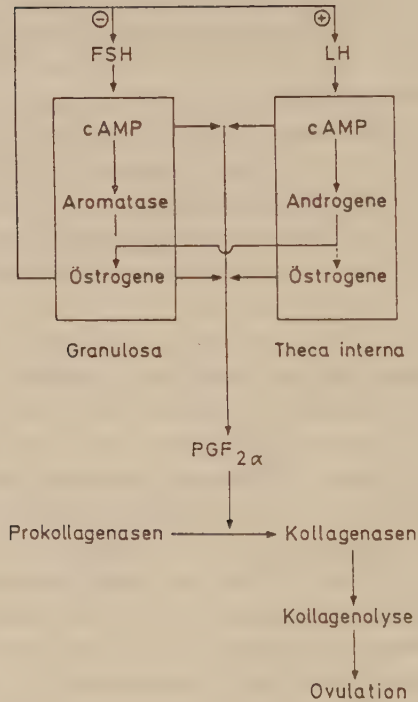
Da sich im Laufe der Follikelentwicklung die Follikularflüssigkeit stark vermehrt, wurde die Ovulation zunächst als reine Folge einer intrafollikulären Druckerhöhung betrachtet. Jedoch führt die Ausübung eines Druckes über 300 mm Hg in den ovariellen Gefäßen des Schweines zu keiner Ruptur der Follikelwandung (Guttmacher & Guttmacher, 1921). Auch ergibt sich trotz steigenden Volumens keine signifikante Druckerhöhung (Blandau & Rumery, 1963; Rondell, 1970). Die Vermutung eine Kontraktion der glatten Muskelzellen stelle die Ursache der Ovulation dar (O'Shea 1970), wird z.B. durch die fehlende Wirksamkeit von kontraktionsauslösenden Substanzen am Schweineovar widerlegt (Espey, 1974). Die genannten Faktoren dürften jedoch nach grundlegenden Veränderungen der Follikelwand zum Tragen kommen (Armstrong et al., 1974).

Die abnehmende Dicke und Zugfestigkeit der Follikelwand sowie die mit Petechien und Extravasation einhergehende erhöhte Vaskularisation, läßt auf komplexe biochemisch-enzymatische Vorgänge schließen. So stellt Espey (1980) den interessanten Vergleich der Ovulation mit einer Entzündungsreaktion her.

Der durch LH und FSH bewirkte enorme cAMP-Anstieg führt zur Vasodilatation, Erhöhung der Kapillarpermeabilität, Leukozyten- und Makrophagenmigration in den Follikel, Freisetzung von Gewebshormonen wie Histaminen, Serotonin, Bradykinin und "Proliferation" der Fibroblasten (Espey, 1980). In diesem "Milieu" werden sowohl Theka interna- als auch Granulosazellen (Ainsworth et al., 1984; Hunter & Poyser, 1985) unter der Einwirkung von LH, cAMP und Östrogenen zur $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese angeregt (Chang, 1976; Espey, 1980). Östrogene verstärken die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese möglicherweise durch Freisetzung von Arachidonsäure aus Phospholipiden infolge einer Erhöhung der Phospholipaseaktivität (Poyser, 1971) oder verstärkter Prostaglandinsynthetase-Bildung (Kelly, 1981). Die Freisetzung bzw. Aktivierung von follikulären Enzymen aus ihren Vorstufen (Zymogene) wird größtenteils auf Prostaglandine zurückgeführt (Espey, 1974; Le Maire & Marsh, 1975; Behrmann, 1979). Aus der Follikelwand bzw. Follikularflüssigkeit des Schweines wurden hydrolytische Enzyme wie Trypsin, Elastase, Cathepsin und vor allem Kollagenasen isoliert, die einen relativ starken praeovulatorischen Aktivitätsanstieg aufweisen (Espey, 1974).

Inkubation von Follikelwänden des Schweineovars mit Kollagenasen, Elastasen, Trypsin oder Chymotrypsin führt zu einem weitgehenden Verlust ihrer Zugfestigkeit (Espey, 1970). Die wichtige Rolle von Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ im Ovulationsgeschehen des Schweines und auch anderen Tierarten wird durch die stark steigenden intrafollikularen $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentrationen vor der Ovulation sowie durch die ovulationshemmende Wirkung von Prostaglandin-Synthesehemmern (Indomethacin) offensichtlich (siehe Kap. 2.2.4.3. und 2.2.4.4.).

Abb. 7: Wichtige Vorgänge am Follikel, die zur Ovulation führen (nach Espey, 1974; Le Maire & Marsh, 1975; Behrmann, 1979; Espey, 1980; Armstrong, 1981)

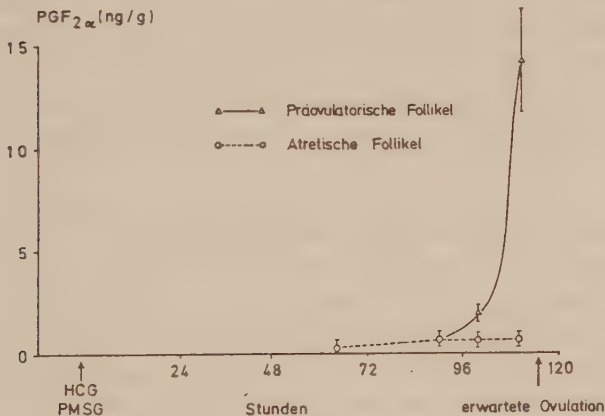


2.2.4.3. Präovulatorische Veränderungen der Follikularflüssigkeit des Schweines

Die Follikularflüssigkeit entstammt dem Gefäßnetz der Theka interna. Sie differiert in ihrer Zusammensetzung von der des Blutserums aufgrund einer gewissen Selektivität der Blutfollikelbarriere, vor allem aber aufgrund der Syntheseleistung der Granulosa- und Theka-interna-Zellen (Chang, 1976).

So steigt kurz vor der Ovulation der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Gehalt in der Follikularflüssigkeit des Schweines um das 10 - 30 fache an (Ainsworth et al., 1975; Gimeno et al., 1985; Hunter & Poyser, 1985).

Abb. 8: Anstieg von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in der Follikularflüssigkeit praeovulationem (Ainsworth et al., 1975)



Bei Ovulationsauslösung mit HCG wurde ein sehr starker biphasischer Anstieg für cAMP beschrieben. Dabei liegt der erste Anstieg (400 fach) zeitlich vor dem $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Anstieg. Der zweite Anstieg (2,5 - 5 fach) liegt in der Prostaglandinanstiegsphase (Tsang et al., 1979). Ebenfalls erhebliche Zunahmen in der Follikularflüssigkeit werden für Östrogene und PGE_2 , geringere für Progesteron dokumentiert (Chang, 1976; Eiler & Nalbandov, 1977; Ainsworth et al., 1980).

2.2.4.4. Indomethacin-und Aspirin-Wirkungen auf die Ovulation

Mit der Applikation von Prostaglandinsynthesehemmern wie Indomethacin, wurde die entscheidende Rolle von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Ovulationsgeschehen belegt.

Die intramuskuläre Applikation von Indomethacin (10 mg/kg KGW) 18 Stunden vor dem erwarteten Ovulationszeitpunkt nach PMSG-, HCG-Behandlung von präpuberalen Schweinen führt zu einer 100%igen Ovulationsblockade (Downey & Ainsworth, 1980). Ähnliche Ergebnisse erzielten Ainsworth et al. (1979) und Yamada et al. (1984) am Schwein, sowie Orczyk & Behrmann (1972), Tsafriri et al. (1972) und Armstrong et al. (1972) an Ratten. Indomethacin führt zum Ausbleiben des präovulatorischen Prostaglandinanstiegs (Downey & Ainsworth, 1980; Yamada et al., 1984). Gleichzeitig kommt es zu einer Größenzunahme der Follikel, einer Verdickung und starken Vaskularisation der Theka-Zellschicht, Blut- und Fibrinansammlung in der Follikularflüssigkeit, sowie zur Degeneration der Cumuluszellen um die Oozyte (Ainsworth et al., 1979).

Eine Ovulationshemmung ist nach Untersuchungen an Ratten auch durch $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Antisera (Armstrong et al., 1974) und Aspirin (Orczyk & Behrmann, 1972) zu erreichen.

Durch Substitution von $\text{PGF}_{2\alpha}$ nach Indomethacinbehandlung ist bei Schweinen eine von der Substitutionsdosis, -häufigkeit sowie dem Substitutionszeitpunkt abhängige Aufhebung der Ovulationsblockade zu erreichen (Ainsworth et al., 1979). Bei einer intramuskulären Applikation von 10 mg/kg KGW $\text{PGF}_{2\alpha}$ vier, zwei und null Stunden vor dem erwarteten Ovulationszeitpunkt ist so mit einer Ovulationsrate von 79% zu rechnen (Downey & Ainsworth, 1980). Eine Substitution mit PGE hingegen führt bei Tieren, die mit Indomethacin behandelt wurden nicht zur Ovulation (Tsafriri et al.,

1972; Downey & Ainsworth, 1980). Auf die Oozytenreifung und follikuläre Steroidbildung nimmt Indomethacin nach den Arbeiten von Orczyk & Behrmann (1972), O'Grady et al., (1972), Armstrong et al., (1974) und Ainsworth et al., (1979) keinen Einfluß.

2.2.5. Befruchtung

Beim Schwein erreichen die beim Deckakt in den Uterus gelangenden Spermien (Uterusbesamer) nach ca. 2 Stunden den Eileiter (Du Mesnil du Buisson & Dauzier, 1955; Pitkijanen, 1960), wobei jedoch auch Zeitspannen von nur 15 Minuten beschrieben wurden (Burger 1952; First et al., 1968).

Der schnelle Spermientransport zum Eileiter wird vor allem durch Uterus- und Eileiterkontraktionen gewährleistet (Corner 1923; Keye 1923), die vermutlich durch Östrogene des Eberejakulates verstärkt werden (siehe Kap. 2.4.3.1.).

In dieser Zeitspanne erfolgt die Kapazitation der Spermien (Hunter & Dziuk, 1968; Hunter & Hall, 1974). Dabei werden Inhibitoren entfernt, die dem Seminalplasma entstammen und eine frühzeitige Akrosomenreaktion verhindern (Parrish & Polakoski, 1979).

Bei Eindringen eines Spermiums in die Cumulus-Schicht der Eizelle werden verschiedene Enzyme, insbesondere Akrosin und Hyaluronidase freigesetzt, die auf die Zona pellucida bzw. Corona radiata einwirken und dadurch die Penetration des Spermiums bis zum Oolemm erleichtern (Mann & Lutwak-Mann, 1981).

2.2.6. Embryonale Entwicklung

Der Vorgang der Furchung, der sich bei höheren Säugetieren als totale äquale Furchung vollzieht, findet beim Schwein bis zum 4-Blastomeren-Stadium im Eileiter statt (Hunter 1974; Michel, 1977). Das Produkt ist eine vom Oolemm überzogene Vollkugel aus Blastomeren, die Morula. Nach Eintreten der Morula in die Uterushornspitze um den Tag 3 (Hunter, 1974) entwickelt sich durch Konfluierung von Spalträumen ein Hohlraum, das Blastozöl. Die Entwicklung der Blastula, einer Hohlkugel mit einschichtiger Wand, dem Trophoblasten, und einem nach innen vorragenden Zellknoten, dem Embryoblasten, ist um den Tag 6 vollzogen (Hunter, 1974; Michel, 1977).

Die gleichmäßige Verteilung der Embryonen im Uterus (Spacing) ist mit einem teilweisen Übertritt der Embryonen in das andere Uterushorn (Migration) verbunden und findet vom 6.-17. Tag der Gravidität statt (Dziuk et al., 1964; Polge & Dziuk, 1970). Diese zur optimalen Raumausnutzung des Uterus führenden Vorgänge sind auch für die Aufrechterhaltung der Gravidität von entscheidender Bedeutung. So müssen zwischen dem 10. und 12. Tag mindestens 70 % des Uterus besetzt sein, um die Rückbildung der Corpora lutea zu verhindern (Dziuk, 1977).

Die um den Tag 18 am Embryo beginnende Gastrulation führt zur Bildung der Keimblätter, der beginnenden Organentwicklung des Embryos wie auch zur Bildung der Eihüllen.

Die Implantation beginnt ab Tag 18 und führt beim Schwein zur Bildung einer Placenta epitheliochorialis seu Semiplacenta diffusa incompleta (Michel, 1977).

2.3. Einflüsse auf weibliche Fortpflanzungsfunktionen des Schweines

Verschiedene endogene und exogene Einflüsse können modifizierend auf die Fortpflanzungsfunktionen der Sau einwirken. Insbesondere Alter, Saison und der Einfluß des männlichen Tieres sind hier zu berücksichtigen.

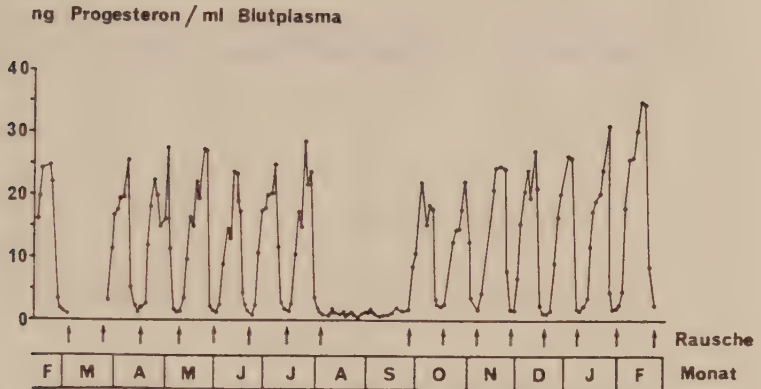
2.3.1. Einfluß des Alters

Der Zeitpunkt der Pubertät ist nicht mit einer völligen Ausreifung weiblicher Fortpflanzungsfunktionen gleichzusetzen, weshalb sich die ersten Zyklen der Sau in Rauschesymptomen, Ovulationsrate und Wurfgröße voneinander unterscheiden. So dauern die Rauschesymptome (Rötung und Schwellung) während des ersten und zweiten Zyklus signifikant länger als in den folgenden Zyklen (Andersson & Einarsson, 1980; Andersson et al., 1984). Die Zahl der ovulierenden Follikel steigt beim Schwein von 8-10 in der ersten Rausche auf 10-15 in der dritten Rausche an. In der Phase optimaler Fruchtbarkeit (4. - 7. Wurf) ovulieren 20-25 Follikel (Dziuk, 1977).

2.3.2. Saisonale Schwankungen der Fruchtbarkeit des weiblichen Schweines

Obwohl das weibliche Schwein grundsätzlich das ganze Jahr über Zyklen durchläuft (polyöstrisch), sind doch erhebliche jahreszeitliche Einflüsse auf das Zyklusgeschehen festzustellen. So kommt es insbesondere in den Sommermonaten zu Phasen der Azyklie.

Abb. 9: Jahreszeitliche Schwankungen des Progesteronprofils
(nach Claus et al., 1987a)



Auch erreichen bei zyklischen Tieren die Progesteron- und Östrogenkonzentrationen in den Sommermonaten meist erheblich geringere Maximalwerte. Zudem sind die Rauschesymptome in den Sommermonaten weniger deutlich ausgeprägt als in den übrigen Jahreszeiten (Claus et al., 1987a).

2.3.3. Einfluß des Ebers auf weibliche Fortpflanzungsfunktionen

Wie erwähnt, wird der Duldungsreflex des Schweines durch Eberkontakt erheblich früher und auch länger ausgelöst als bei Kontrolle durch den Menschen (Andersson & Einarsson, 1980; Andersson et al., 1984). Dies ist vor allem auf die als Pheromone wirksamen Δ -16 Steroide des Ebers zurückzuführen (Signoret & du Mesnil du Buisson, 1961).

Aber auch der Deckakt nimmt Einfluß auf die Rausche, den Hormonverlauf und die Ovulation des Schweines. So stellten

Signoret et al. (1972) beim Schwein eine infolge des Deckakts durchschnittlich 3,9 Stunden frühere und gleichzeitig 2,8 Stunden kürzere Ovulationsphase fest. Auch tritt nach der Paarung der präovulatorische LH-Peak früher als bei nicht gedeckten Tieren auf (Kirsch et. al., 1985).

2.4. Das Ejakulat des Ebers

2.4.1. Zusammensetzung und Herkunft des Eberejakulates

Das Eberejakulat mit einem Volumen von 150-500 ml setzt sich aus 3 Fraktionen zusammen.

In der Vorphase werden 10-15 ml eines farblosen, wässrig-schleimigen, von den Bulbourethraldrüsen produzierten Sekrets ejakuliert. Die 1. Hauptphase, auch spermienreiche Fraktion bezeichnet, beinhaltet ein grauweißes, milchig bis rahmiges mit Flocken durchsetztes Sekret. Es umfaßt ein Volumen von 120 - 350 ml und entstammt dem Nebenhoden, der Prostata, den Samenblasendrüsen sowie zum Teil den Bulbourethraldrüsen. Das von den Bulbourethraldrüsen und zum Teil den Samenbläschrüsen gelieferte grauweiße, stark flockige Sekret der 2. Hauptphase umfaßt ein Volumen von 50 bis 450 ml.

Die durchschnittliche Spermiedichte des Eberejakulates beträgt $0,1 \text{ Mio/mm}^3$.

Tab. 1: Ejakulat und Herkunft der einzelnen Ejakulationsphasen (nach Leidl, 1984)

Tierart	Vorphase		1. Hauptphase		2. Hauptphase	
	Menge (ml)	Herkunft	Menge (ml)	Herkunft	Menge (ml)	Herkunft
Stier	10-20	B,U	4-6	NH, A, S, P	-	-
Schafbock	5-10	B,U	0,5-2,0	NH, A, S, P	-	-
Ziegenbock	5-10	B,U	0,4-2,8	NH, A, S, P		
Hengst	5-30	B,U	0,4-28	NH, A, P	20-180	S
Eber	10-15	U	120-350 S	NH, P	50-450	B,z.T.S
Rüde	0,25-2,0	U	0,5-3,5	NH, A	3,0-20,0	(NH),P

U = Urethraldrüsen; B = Bulbourethraldrüsen; A = Samenleiterampullen; S = Samenbläschendrüsen; P = Prostata; NH = Nebenhoden

2.4.2. Hormone des Eberejakulates

Die Steroidproduktion des Eberhodens umfaßt vor allem Östradiol - 17 β , Östron, Östron-Sulfat, Testosteron und 5-androst-16-en-3on (Claus & Hoffmann, 1980). Die in den Leydigzellen des Eberhodens synthetisierten Östrogene werden auf noch nicht geklärtem Wege in den Tubuli angereichert. In den Tubuli werden so mittlere Konzentrationen von $55,4 \pm 8,4$ ng/ml an unkunjugierten Östrogenen (Östradiol-17 β , Östron) und $35,8 \pm 6,0$ ng/ml an konjugierten Östrogenen gemessen. Der Östradiol-17 β -Anteil an den unkunjugierten Östrogenen beträgt 77 %. (Claus et al., 1985a). Im Nebenhoden steigt der Anteil an konjugierten Östrogenen, auch wird hier Östron zur dominanten Fraktion.

Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen tragen lediglich mit 22 % zu den unkonjugierten und 12 % zu den konjugierten Östrogenen bei (Claus et al., 1985a).

Die höchsten, bisher gemessenen Mengen als Durchschnitt in vier Ejakulaten betrugen 11,5 µg (5 µg Östradiol-17β, 2 µg Östron, 4,5 µg Östronsulfat). Etwa die Hälfte der Östrogene ist an die Spermien gebunden (Claus, 1988).

Die Hodensteroide, insbesondere Östrogene, unterliegen jedoch erheblichen jahreszeitlichen Schwankungen. Ihre Konzentrationen weisen in den Monaten Oktober/November Maximalwerte, in den Monaten Juli/August Minimalwerte auf (Claus et al., 1983, 1985b).

Während das Eberejakulat erhebliche Mengen an Östrogenen, dagegen nur sehr geringe Gehalte an Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (Hunter, 1973) enthält, weist das Sperma bei anderen Haustieren und bei Menschen höhere $PGF_{2\alpha}$ -als Östrogenkonzentrationen auf (Mann & Lutwak - Mann, 1981).

Auch Oxytocin ist nur in geringen Mengen (unter 1,5 pg/ml) im Eberejakulat enthalten (Sander-Richter, 1986).

2.4.3. Wirkungen der Seminalöstrogene auf Fortpflanzungsfunktionen des Schweines

Wie in Kap. 2.3.3. dargestellt, wird durch die natürliche Paarung der Östrus und die Ovulation beeinflusst. Nach künstlicher Besamung werden jedoch geringere Konzeptionsraten (Corteel et al., 1964) und auch niedrigere Wurfgrößen erzielt (Skjervold, 1975; Brandt & Glodek, 1984). Eine mögliche Erklärung für die höhere Fruchtbarkeit nach natürlicher Paarung könnte in den hohen Mengen an Seminalöstrogenen gesehen werden, die durch die Verdünnung bei der Spermaaufbereitung für die künstliche Besamung stark reduziert werden.

2.4.3.1. Einfluß auf die Uteruskontraktilität

Die intrauterine Infusion von Östrogenen über einen Uteruslumenkatheter löst erhebliche Kontraktionssteigerungen des Uterusmyometriums aus (Claus et al., 1987b). Die Infusion von $11,5 \mu\text{g}$ Östrogenen in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung führt so zu einem 3-fachen, länger als 1 Stunde andauernden Anstieg der Frequenz an Uteruskontraktionen. Die intrauterine Infusion von 10 ml NaCl 0,9% ohne Zusatz führt dagegen eher zu einer Verminderung der Kontraktionsfrequenz. Die Dauer der Einzelkontraktionen wird dagegen durch Seminalöstrogene des Ebers nicht beeinflusst (Hoang-Vu, 1987).

Durch diese Steigerung der Myometriumsaktivität wird eine optimale Spermienwanderung zur Tuba uterina ermöglicht. So werden auch nach Abtötung der Spermien diese relativ schnell durch das Uteruslumen transportiert (Baker & Degen, 1972).

Auch eine kontraktionsfördernde Wirkung von Prostaglandinen auf die Fimbriae tubae, Tuba uterina und den Uterus wurde beschrieben (Bygdemann, 1981; Gimeno et al., 1985).

Das Ejakulat des Ebers enthält jedoch nur sehr geringe Mengen an $\text{PGF}_{2\alpha}$. Es besteht jedoch die Möglichkeit der Induktion der endometrialen $\text{PGF}_{2\alpha}$ - Synthese durch Seminalöstrogene des Ebers (Claus et al., 1987b). Hierdurch erklärt sich auch die Steigerung der Myometriumsaktivität durch Seminalöstrogene. Es ist aber auch daran zu denken, daß diese Prostaglandine die Ovulation beeinflussen.

2.4.3.2. Mögliche Einflüsse der Seminalöstrogene auf die Ovulation

Die natürliche Paarung führt zu einer zeitlichen Vorverlegung der Ovulation und zu einer kürzeren Ovulationsdauer (Signoret et al., 1972). Diese, die Konzeptionsraten günstig beeinflussenden Faktoren, gehen bei der künstlichen Besamung mit verdünntem Sperma verloren. Da bei der "KB" mit aufbereitetem Sperma aber gerade auch die hohen Östrogengehalte des Eberspermas reduziert werden, stellt sich die Frage einer Beeinflussung der Ovulation durch Seminalöstrogene.

2.4.3.2.1. Einflüsse auf die präovulatorische LH-Freisetzung

Die "Insemination" von 10 µg Östradiol- 17β / 100 ml NaCl führt intra operationem zu einem vierfachen Anstieg der Konzentration an Östradiol- 17β in der V. uterina. Auch nach "Insemination" von Östron-Sulfat und Östron zeigten sich deutliche Konzentrationsanstiege des jeweiligen Östrogens in der V. uterina. Aber auch im peripheren Plasma erzeugt die "Insemination" mit 10 µg Östradiol- 17β signifikante Anstiege für Östradiol- 17β und Östron. Die "Insemination" mit Östron führt im peripheren Plasma zu ebenfalls signifikanten Erhöhungen der Konzentrationen von Östron und Östron-Sulfat. Eine geringere Wirkung zeigte sich bei der "Insemination" mit Östron-Sulfat, keine Wirkung nach NaCl - "Insemination" (Claus et al., 1987b).

Wie bereits erörtert (Kap. 2.2.4.1.) führen die "endogenen" Östrogene über positiven Feedback auf die LH-Sekretion des Hypophysenvorderlappens zur Freisetzung der präovulatorischen LH-Konzentrationen. Da jedoch die Seminalöstrogene des Ebers zu einer "schlagartigen" Erhöhung der Östrogen-

konzentrationen führen, müßte dies über den gleichen Mechanismus eine Erhöhung der LH-Konzentrationen und Beschleunigung des LH-Anstieges verursachen. So wurde eine Konzentrationssteigerung von LH und zeitliche Vorverlegung des LH-Peaks nicht nur nach natürlicher Paarung (Kirsch et al., 1985), sondern auch nach intrauteriner "Insemination" mit Östrogenen dokumentiert (Claus, 1988). Da jedoch die Korrelation zwischen LH-Peak und Ovulation erheblichen Schwankungen unterliegt (van de Wiel et al., 1981; Foxcroft & van de Wiel, 1982), dürfte sich eine Beeinflussung der LH-Konzentrationen durch Seminalöstrogene nur bedingt auf den Zeitpunkt der Ovulation auswirken.

2.4.3.2.2. Einflüsse auf die follikulären Prostaglandinkonzentrationen

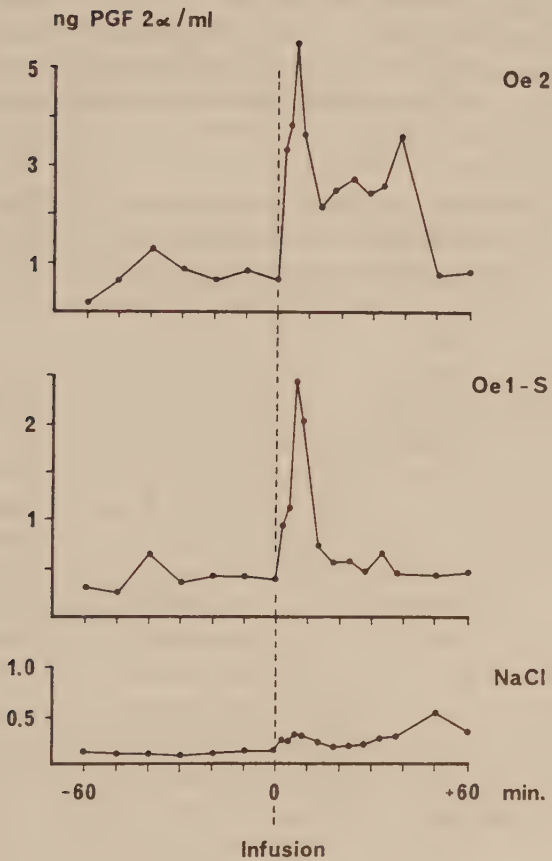
Wie in Kap. 2.2.4.2. dargelegt führt LH über cAMP zu einem steilen Anstieg der follikulären Prostaglandinsynthese, die letztendlich durch Aktivierung von Enzymen zur Ovulation führt. Dabei wirken Östrogene stimulierend auf die follikuläre $\text{PGF}_{2\alpha}$ Synthese (Le Maire & Marsh, 1975). Die Erhöhung der endogenen Östrogenkonzentrationen könnte so auch eine direkte Steigerung der follikulären $\text{PGF}_{2\alpha}$ - Synthese bewirken.

Die hohe Kapazität des Endometriums zur $\text{PGF}_{2\alpha}$ - Synthese wird durch deren hohe Sekretionsleistung in der Phase der Luteolyse belegt. Untersuchungen von Caldwell et al. (1972) an Schafen, Ham et al. (1975) und Wilson (1983) an Ratten und Blatchley et al. (1972) am Schwein zeigten den stimulierenden Effekt von Östrogenen auf die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Synthese des Endometriums.

Aber auch während der Östrusphase kommt es zu leicht ansteigenden Konzentrationen von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in der V. uterina (Kawai et al., 1980; Yamada et al., 1984; Claus, unveröffentlichte Daten).

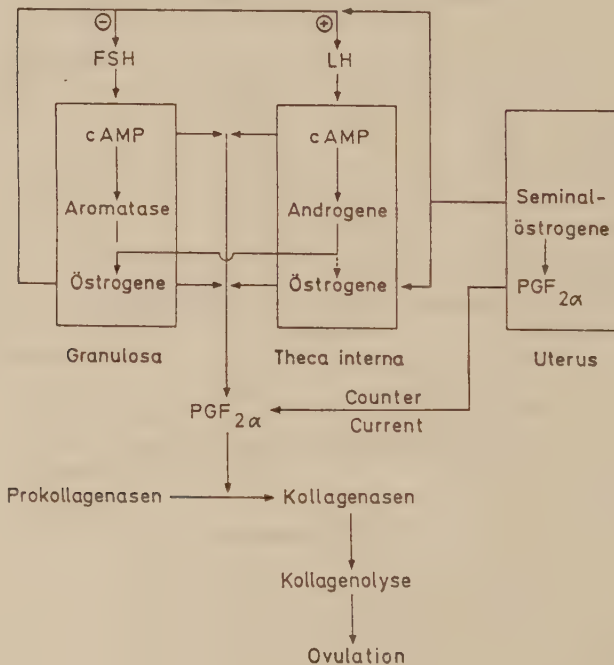
An narkotisierten Schweinen wurden intra operationem nach der "Insemination" mit Östrogenen zum Zeitpunkt der Rausche stark ansteigende $\text{PGF}_{2\alpha}$ - Konzentrationen gemessen (Claus et al., 1987b). Dieser Anstieg konnte im Einzelfall auch bei nicht narkotisierten Schweinen nach Insemination mit verschiedenen Östrogenen in aufeinanderfolgenden Zyklen nachgewiesen werden (s. Abb. 10). Des weiteren ergaben sich sowohl nach der Paarung als auch nach der Insemination mit Östrogenen erhebliche Anstiege der PGFM - Konzentrationen in der V. jugularis (Claus, 1988).

Abb. 10: $\text{PGF}_{2\alpha}$ - Konzentrationen im Plasma der V. uterina vor und nach der Insemination von 100 ml NaCl, NaCl mit 10 μg Östron-Sulfat (Oe 1-S) oder Östradiol-17 β (Oe 2) jeweils am Tag der Rausche in aufeinanderfolgenden Zyklen (Claus, 1988).



Die durch Seminalöstrogene induzierte Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ - Freisetzung könnte (wie bei der Luteolyse) über lymphatische Wege oder den Counter-Current-Pathway das Ovar erreichen (s. Kap. 2.1.1.4. und 2.2.3.2.). So konnte in einer Pilotstudie radioaktiv markiertes $PGF_{2\alpha}$, das in die V. uterina infundiert wurde nach 20 Minuten aus der Follikularflüssigkeit des Schweines isoliert werden (RIA, HPLC) (Claus, 1988). Auf Grund dieser Einzelbefunde deutet sich an, daß Seminalöstrogene die $PGF_{2\alpha}$ - Freisetzung des Endometriums stimulieren, diese Prostaglandine das Ovar erreichen und die follikulären, im Anstieg befindlichen Prostaglandine zu "ovulatorischen" Konzentrationen aufbauen.

Abb. 11: Wichtige Vorgänge am Follikel, die zur Ovulation führen einschließlich Möglichkeiten der Beeinflussung durch Seminalöstrogene



3. Fragestellung

Wie vorgehend dargestellt, ergeben sich nach den bisherigen Untersuchungen bei der Spezies Schwein deutliche Hinweise auf eine Beeinflussung der Ovulation durch die hohen Östrogengehalte des Eber ejakulates. Aufgrund der entscheidenden Bedeutung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Ovulationsgeschehen muß eine Wirkung der durch Seminalöstrogene vom Endometrium freigesetzten Prostaglandine diskutiert werden. Als Wirkungsprinzip könnte dabei eine Erhöhung der $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentration am Follikel infolge Freisetzung von Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ durch das Endometrium vorliegen.

Bisherige Ergebnisse zur Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ durch das Endometrium wurden im wesentlichen intra operationem nach der Insemination von Östrogenen gewonnen. Arbeiten zum Einfluß der Seminalöstrogene auf die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentration in der V. uterina an nicht narkotisierten Tieren liegen nur punktförmig vor. Alle Versuche wurden zudem mit einer transzervikalen "Insemination" der Östrogene durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit sollten daher zunächst die bisherigen Ergebnisse zur Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in die V. uterin nach der intrauterinen Applikation von Östrogenen ergänzt werden. Dabei sollten erstmals operative Techniken erprobt werden, die gleichzeitig sowohl eine intrauterine Östrogeninfusion unter Umgehung der Zervix, als auch eine längerfristige, frequente Blutentnahme aus der V. uterina ermöglichen.

Nach Arbeiten von Ainsworth et al. (1979), Downey & Ainsworth (1980), Kawai et al. (1980) und Yamada et al. (1984) führt Indomethacin beim Schwein zu einer Blockade der Ovulation, die sich zum Teil durch Substitution mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ wieder aufheben ließ (siehe Kap. 2.2.4.4.). Alle Untersucher benutzten jedoch präpuberale Schweine, die mit PMSG und HCG behandelt wurden und verabreichten $\text{PGF}_{2\alpha}$ intramuskulär.

Ziel des zweiten Versuches war es daher die Wirkung von Indomethacin auf die Ovulation durch die Erstellung von Hormonverlaufskurven an maturen Sauen zu erfassen. Weitergehend sollte der Effekt einer intrauterinen $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Infusion auf hormonelle Abläufe und zeitliche Zusammenhänge im Östrus untersucht werden.

4. Material und Methodik

4.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere standen Altsauen (mind. ein Wurf) der Deutschen Landrasse mit einem Gewicht von $174 \pm 25,6$ kg und einem Alter von $24,8 \pm 9,6$ Monaten zur Verfügung.

Sie wurden in Einzelboxen (2 auf 3 m) mit Stroheinstreu gehalten. Die Beleuchtungsdauer betrug während des gesamten Versuches konstant 12 Stunden. Wasser stand ad libitum zur Verfügung, gefüttert wurden zweimal täglich 1200 g pelletiertes Alleinfutter für Schweine. Besonderer Wert wurde auf eine intensive Betreuung der Tiere gelegt, wodurch ein regelrechtes Vertrauensverhältnis zwischen den Betreuern und den Tieren entstand. Dadurch war es möglich alle erforderlichen Maßnahmen am Tier ohne Zwangsmittel durchzuführen. Die Feststellung der Rausche erfolgte zweimal täglich (8 Uhr und 15 Uhr) ohne Eberkontakt. Dabei wurde über Verhalten, Fressverhalten, Rötung und Ödematisierung der Scham, Ausfluß und Stehreflex genauestens Buch geführt.

4.2. Kathetermaterial

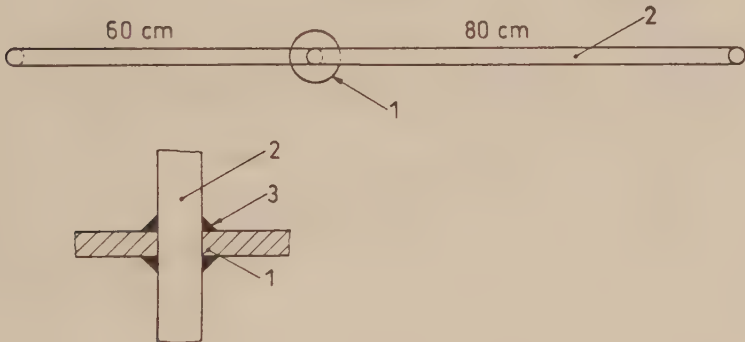
V. jugularis-, V. uterina- und Uteruslumen-Katheter waren aus Silastic angefertigt. Am V. jugularis-Dauerkatheter mit einer Länge von 140 cm wurde 80 cm vom äußeren Ende entfernt mit Silikonkleber eine doppelte Dacron® - Scheibe (Durchmesser von 3 cm) befestigt. Beim Zusammenkleben der Dacron® - Platte wurde darauf geachtet, daß die rauen Seiten nach außen zu liegen kamen.

Abb. 12: V. jugularis - Katheter

1 = Dacron-Platte (doppelt)

2 = Silastic -Katheter (ID = 0,06 inch OD = 0,125 inch)

3 = Silikon-Kleber



V. uterina- und Uteruslumenkatheter waren 75 cm lang. 15 cm von ihrem äußeren Ende entfernt wurden beide Katheter mit einer doppelten Dacron® - Platte von ca. 1,5 cm Durchmesser verklebt (Silikon-Kleber).

In einem Abstand von 3 cm vom abgerundeten inneren Ende des Uteruslumenkatheters wurde eine Silikonplatte (ca. 1,5 cm Durchmesser) fixiert. 5 und 6,5 cm vom ebenfalls abgerundeten inneren Ende des V. uterina - Katheters wurde je ein Synthofil-Faden (2-0 USP) mit angeschweister Nadel befestigt (Silikonkleber).

Abb. 13: V. uterina- und Uteruslumenkatheter

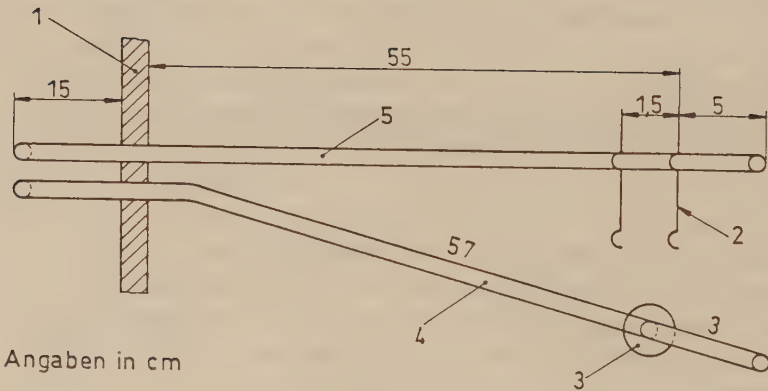
1 = Dacron-Platte (doppelt)

2 = Synthofil-Fäden

3 = Silikonscheibe

4 = Uteruslumen-Katheter (Durchmesser wie Jugularis-K.)

5 = V. uterina-Katheter (ID: 0,03 inch; OD: 0,065 inch)



4.3. Operationen am Schwein

4.3.1. Narkose

Die Tiere wurden am Tag der Operation zur Verminderung des Operationsrisikos nicht mehr gefüttert.

Zunächst wurden die Tiere mit Azaperon (Stresnil®) in einer Dosierung von 2 mg/kg KGW i. m. sediert.

Die Einleitungsnarkose erfolgte durch Applikation von 4 mg/kg KGW Methomidat (Hypnodil®) über eine Ohrvene. Zur Vermeidung vagaler Reflexe wurde Atropin (0,025 mg/kg KGW) s.c. appliziert.

Die Aufrechterhaltung längerdauernder Anästhesien (Laparotomie) erfolgte nach Intubation in Brustlage durch Inhalation von O_2/N_2O /Isofluran über ein Kreissystem. Die Tiere atmeten spontan, wobei zur Aufrechterhaltung eines operationsfähigen Narkosestadiums im Schnitt ein O_2 - und N_2O -Flow von 1 l/min. (1 : 1) und Isofluran zwischen 0,8 und 1,2 Volumenprozent einzustellen waren. Zur Überwachung der Kreislauffunktion wurde ein EKG abgeleitet.

Im Falle eines Atemstillstandes, der in seltenen Fällen reflektorisch zu Narkosebeginn auftrat, wurde für kurze Zeit intermittierend positiv überdruckbeatmet (Pulmonat®). Danach war in allen Fällen die Umstellung auf Spontanatmung wieder möglich.

Zum Ausgleich respiratorischer Azidosen wurde Ringerlaktat, zur Kreislaufstützung Vollelektrolytlösung als DTI verabreicht.

Bei Tachykardien wurde mit Carazolol (Suacron®) nach Wirkung infundiert.

Als "Kreislaufmittel" standen Pregazol®, Effortil® und Cardiosteril® zur Verfügung.

4.3.2. Operative Techniken am Schwein

4.3.2.1. Verlegung eines V. jugularis - Dauerkatheters

In Seitenlage wurde nach Desinfektion und Abdeckung des Operationsgebietes auf Höhe des 3.-4. Halswirbels in der Jugularisrinne ein ca. 5 cm langer Hautschnitt gelegt. Nach Durchtrennung des M. cutaneus colli erfolgte die stumpfe Präparation bis auf die V. jugularis.

Dann wurde ein Trokar von der Operationswunde aus subcutan bis in die Mediane der dorsalen Halsgegend hochgeschoben. Nach Durchstoßen der Haut wurde diese ca. 1,5 cm links und rechts des Trokars inzidiert. Das innere Katheterende wurde am Trokar befestigt und dieser samt Katheter zur Operationswunde zurückgezogen. Im nächsten Schritt erfolgte die subcutane Implantation der Dacron® - Platte. Diese schützt einerseits durch ihre Barrierefunktion, andererseits aber auch durch Fixation des Katheters in seiner Position vor Infektionen entlang des Katheters. Das innere Katheterende wurde schräg abgeschnitten und dabei der Tiergröße angepaßt. Die V. jugularis wurde mit zwei stumpfen Deschamps hervorgehoben und vom adventitiellen Bindegewebe freipräpariert. Danach erfolgte die Punktion des Gefäßes mit einer abgewinkelten Kanüle.

Die Kanüle wurde sogleich durch eine kleine abgewinkelte Augenpinzette ersetzt und der Katheter zwischen den Schenkeln der Pinzette in das Gefäß eingeführt. Nach Entfernung der Pinzette wurde der Katheter 8-10 cm herzwärts vorgeschoben. Der Wundverschluß erfolgte durch Muskel-, Subkutan - und Hautnaht. Eine Tasche zur Aufbewahrung des mit einem 3-Wegehahn verschlossenen Katheterendes wurde mit vier subcutanen Fäden in der dorsalen Halsgegend befestigt.

4.3.2.2. Verlegung eines Dauerkatheters in das Uteruslumen

Das Tier wurde in Rückenlage fixiert, der gesamte Bauchbereich mit 70 % igem Alkohol gereinigt und mit Braunoderm® desinfiziert.

Die Abdeckung des Operationsgebietes erfolgte mit einer selbstklebenden Inzisionsfolie und großem Schlitztuch. In der Medianen wurde ein ca. 15 cm langer, zwischen dem letzten Zitzenpaar endender Hautschnitt gelegt. Bei der Präparation bis zur Linea alba wurden kleine Gefäße kauterisiert, größere mit Catgut (2-0 USP) ligiert.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle in der Linea alba wurde das rechte Uterushorn mit Corpus uteri und Ovar vorverlagert. Vorverlagerte Uterusteile wurden mit warmer physiologischer Kochsalzlösung vor Austrocknung bewahrt.

Zur Verlegung des Uteruslumenkatheters wurde das Corpus uteri dorsal, dicht kranial des Ostium uteri internum in etwas schräger Richtung nach kranial mit einem Péan perforiert. Der Uteruskatheter wurde eingeschoben und die Silikonplatte in der Muskularis des Uterus mit 4 Synthofil-Einzelheften (2-0 USP) am Uterus adaptiert.

4.3.2.3. Verlegung eines Dauerkatheters in die V. utero-ovarica.

Die Implantation des V. uterina-Katheters wurde etwa auf Höhe des Ovars an einem ca. 5 cm vom freien Rand des Mesometriums entfernten Gefäßabschnitt der V. utero-ovarica vorgenommen. Das Gefäß verläuft hier relativ gerade. Zunächst wurde das Perimetrium dorsal, neben dieser zur Katheterisierung vorgesehenen Gefäßstelle stumpf eröffnet. Die Vene wurde rundum freipräpariert und mit 2 Haltefäden fixiert. Das Aufträufeln von einigen Tropfen Neocain 2% wirkte dabei der Kollabierung des Gefäßes entgegen.

Unter Zuhilfenahme einer gewinkelten Kanüle wurde die Vene flach punktiert und der Katheter in Richtung des venösen Abflusses vorgeschoben.

Dabei kommt die Katheterspitze in der V. utero-ovarica in den Bereich des Zuflusses ovariellen Blutes zu liegen. Mit den am Katheter verklebten Synthofil-Fäden erfolgte die Fixation des Katheters am Perimetrium, wobei dieses gleichzeitig mit einer Schmieden-Naht geschlossen wurde.

Beide Katheter, samt ihrer Dacron® - Platte, wurden mit einem Trokar zwischen letzter Rippe und dem M. tensor fasciae latae von innen nach außen geführt. Die Verlegung der Dacron® - Platte erfolgte wie beim Jugularis-Katheter subcutan. Die Linea alba mit Peritoneum wurde fortlaufend mit Dexon (2 USP), die Subkutis fortlaufend mit Catgut (2 USP) und die Haut mit Synthofil-U-Heften (0 USP) verschlossen.

4.3.2.4. Postoperative Versorgung

Postoperativ wurde eine fünftägige Antibiotikaprophylaxe mit Gentamycin (Sanicalv®, 0,1 ml/kg) intravenös durchgeführt.

Als Analgetikum und Antiphlogistikum wurden 10 ml Tomanol® intramuskulär verabreicht.

Die postoperative Überwachung des Gesundheitszustands der Tiere erfolgte durch tägliche klinische Untersuchung (insbesondere Allgemeinbefinden, Temperatur, Schleimhäute etc.) und labordiagnostische Untersuchungen.

4.3.2.5. Katheterpflege

Um eine größtmögliche Sauberkeit des Katheters, der Katheteraustrittsstellen, der Tasche und deren Fixationshefte zu gewährleisten, wurden diese täglich mit Alkohol (70%) gereinigt. Katheteraustrittsstellen und Fixationshefte wurden zusätzlich mit Braunoderm® desinfiziert.

Eine zweimal tägliche Blutentnahme (8 Uhr und 15 Uhr) und die anschließende Spülung der Gefäßkatheter mit einer Heparinlösung (V. jugularis-K. 5 ml, V. uterina-K. 2 ml) diente der Aufrechterhaltung der "Gängigkeit" der Katheter.

Mit der beschriebenen Operationstechnik (insbes. Dacron®) und postoperativen Versorgung konnte so eine sehr lange Brauchbarkeit der V. jugularis-Katheter erreicht werden (mehrere Monate).

Schwieriger gestaltete sich die Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit der V. uterina-Katheter. So kam es relativ häufig vor, daß aus dem V. uterina-Katheter nach ca. 2 Wochen kein Blut mehr zu gewinnen war. Hierbei sind folgende mögliche Ursachen anzuführen: Trotz des kleinen Katheterdurchmessers füllte dieser das Gefäßlumen der V. utero-ovarica weitgehend aus. Daher wurden die Blutentnahmen aus der V. utero-ovarica sehr langsam vorgenommen.

Trotzdem konnte bei der Aspiration von Blut eine Irritation der Gefäßintima und dadurch Thrombusbildung nicht ausgeschlossen werden. Auf Grund der zahlreichen Kollateralen und Anastomosen der venösen Gefäße im Utero-Ovar-Gebiet ist der Abfluß des venösen Blutes jederzeit über andere venöse Zweige möglich.

In solchen Fällen waren auch Versuche die Katheter mit der Infusion von Urokinase (Ukidan®) wieder "gängig" zu machen erfolglos.

Bei einigen vorgenommenen Sektionen zeigte sich das Bild einer Kollabierung des Gefäßes vor dem Katheter.

4.4. Versuchsablauf

Bei allen katheterisierten Tieren wurden täglich um 8 Uhr und 15 Uhr Blutproben entnommen (V. jugularis 10 ml; V. uterina 5 ml). Alle Proben wurden sofort zentrifugiert und das Plasma bei -22° C tiefgefroren. Proben für die PGF_{2α} - und PGFM-Analytik wurden durch Zusatz von 100 µl einer EDTA-Aspirin-Lösung stabilisiert (EDTA: 0,11 g/ml; Aspirin: 0,05 g/ml).

Um jederzeit über den Zyklusstand der Tiere informiert zu sein und ein exaktes "timing" der Versuche zu gewährleisten, wurden die Progesteronkonzentrationen in den Proben der V. jugularis (8 Uhr) täglich bestimmt.

4.4.1. Untersuchungen zur Wirkung von intrauterin applizierten Östrogenen auf die Prostaglandinfreisetzung des Uterus

Die Operationen zur Verlegung des V. jugularis-, V. uterina- und Uteruslumen-Katheters fanden am ersten Tag der Rausche statt (Duldungsreflex).

Im darauffolgenden Zyklus sollte die Wirkung einer intrauterinen Östrogeninfusion über den Uteruslumenkatheter auf die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentrationen in der V. utero-ovarica untersucht werden.

Als Tag 0 (Versuchstag) wurde der 2. Tag nach Abfall der Progesteronkonzentration unter 1 ng/ml definiert. Der "progesterongesteuerte" Versuchsablauf wurde gewählt, um die Durchführung des Versuches zu einem fixen Zeitpunkt in der präovulatorischen Phase zu gewährleisten. Eine Beeinflussung der Ovulation (Vorverlagerung) durch Seminalöstrogene ist nur in diesem Zeitraum vor dem Erreichen "ovulatorischer" follikulärer Prostaglandin-Konzentrationen zu erwarten.

Am Tag 0 (10 Uhr) wurden jeweils einem Tier 10 µg Östradiol-17β, bzw. 10 µg Östron-Sulfat in 100 ml NaCl 0,9 % über den Uteruslumenkatheter infundiert. Von einem weiteren Tier wurden als Kontrollen Proben nach einer Scheinbehandlung (100 ml NaCl 0,9 % über den Uteruslumenkatheter) ausgewertet. Die Infusionen wurden zügig, aber ohne erheblichen Druck durchgeführt.

Blutproben von 5 ml für die $\text{PGF}_{2\alpha}$ - bzw. 10 ml für die Östrogen-Messungen wurden nach folgendem Schema aus der V. utero-ovarica genommen.

Tab. 2: Probeentnahmeschema aus der V. utero-ovarica

Proben-Nr.	Uhrzeit	Zeit (min)	PGF _{2α}	Östrogen
1	9:00	- 60	+	+
2	9:10	- 50	+	
3	9:20	- 40	+	
4	9:30	- 30	+	+
5	9:40	- 20	+	
6	9:50	- 10	+	+
Inf. 7	10:00	0	+	
8	10:01	+ 1	+	
9	10:02	+ 2	+	+
10	10:04	+ 4	+	
11	10:06	+ 6	+	
12	10:08	+ 8	+	+
13	10:10	+ 10	+	
14	10:15	+ 15	+	+
15	10:20	+ 20	+	+
16	10:25	+ 25	+	
17	10:30	+ 30	+	
18	10:35	+ 35	+	
19	10:40	+ 40	+	
20	10:45	+ 45	+	
21	10:50	+ 50	+	+
22	10:55	+ 55	+	
23	11:00	+ 60	+	
24	11:20	+ 80	+	
25	11:40	+ 100	+	+
26	12:00	+ 120	+	
27	12:30	+ 150	+	+
28	13:00	+ 180	+	
29	13:30	+ 210	+	+
30	14:00	+ 240	+	
31	14:30	+ 270	+	+
32	15:00	+ 300	+	

Zum Ausgleich des Blutverlustes wurden am Ende jeder Versuchsphase 500 ml Vollelektrolytlösung als DTI, 10 ml Ferriphor® i.m. und 10 ml Fredop® i.m. verabreicht.

Um Auswirkungen auf den Hormonverlauf zu erfassen und damit Hinweise auf eine Beeinflussung der Ovulation zu erhalten, wurde neben den täglich durchgeführten Progesteronbestimmungen auch Östradiol - 17 β in den Blutproben analysiert (2 x tgl. 8 und 15 Uhr, mindestens 5 Tage vor bis 5 Tage nach der Intensivversuchsphase).

4.4.2. Untersuchungen zur Wirkung von Indomethacin und PGF_{2 α} auf hormonale und zeitliche Abläufe im Östrus

4.4.2.1. Versuchsstrategie

Wie in Kap. 2.2.4.3. dargestellt, geht der Ovulation ein Anstieg der intrafollikulären Prostaglandinkonzentrationen voraus. Als Hauptbildungsstätte der Prostaglandine wurden Theka- und Granulosazellen nachgewiesen. Eine Beeinflussung der Ovulation (Vorverlagerung) durch Prostaglandine uterinen Ursprungs wäre durch einen rascheren Konzentrationsanstieg (additiver Effekt) denkbar.

Nach bisherigen Versuchen ist eine Hemmung der Ovulation durch Indomethacin, einen Prostaglandin-Synthese-Hemmer, bei PMSG-/ HCG-behandelten präpuberalen Schweinen möglich. Bei diesen PMSG-/ HCG-behandelten präpuberalen Schweinen liegt der günstigste Zeitpunkt für die Applikation von Indomethacin 18 Stunden vor dem erwarteten Ovulationszeitpunkt. Während bei PMSG-/ HCG-Behandlung der Ovulationszeitpunkt relativ gut vorhersagbar ist, zeigen sich bei zyklischen Schweinen erhebliche individuelle Unterschiede in Dauer der Rausche, endokrinen Abläufen und letztendlich auch im Zeitpunkt der Ovulation.

Auf Grund einer eigenen Auswertung von Hormonprofilen zyklischer Schweine ($n = 33$), sowie Literaturangaben erschien die 1. Applikation von Indomethacin 48 Stunden nach dem Progesteronabfall unter 2 ng/ml , in der Anbildungsphase der Tertiärfollikel als sinnvoll. Um eine Wirkung von Indomethacin bis zur kritischen Prostaglandin-Anstiegsphase aufrechtzuerhalten wurde die Injektion zweimal im Abstand von 24 Stunden wiederholt.

Nach Literaturangaben ist für eine Hemmung der Ovulation bei PMSG-/ HCG-behandelten Schweinen durch Indomethacin eine Dosis von $7,5 - 10 \text{ mg/kg KGW}$ erforderlich. Auf Grund der im Versuch verwendeten relativ schweren Schweine wurde eine Dosis von $7,5 \text{ mg/KG KGW}$ verabreicht. Um die Beeinflussung der Ovulation durch Prostaglandine uterinen Ursprungs zu untersuchen, wurde bei einer Behandlungsgruppe gleichzeitig mit der 3. Indomethacin-Injektion eine intrauterine Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ vorgenommen.

Da die Östrogene im Eber ejakulat zur Hälfte an Spermien gebunden sind, ist von einer längerfristigen Einwirkung der Östrogene auf das Endometrium auszugehen. Daher wurde die intrauterine Infusion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ über 20 Minuten mit einer Infusionspumpe durchgeführt. Damit sollte auch sichergestellt werden, daß die Infusionsflüssigkeit (200 ml) gleichmäßig im Uterus verteilt wird.

Als Dosis wurde eine Gesamtmenge von $5 \text{ mg PGF}_{2\alpha}$ verabreicht. Diese relativ hohe Dosis wurde gewählt, um den durch Hemmung der Prostaglandinsynthese fehlenden physiologischen Anstieg von $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Follikel teilweise auszugleichen.

4.4.2.2. Versuchsdurchführung

4.4.2.2.1. Behandlungsgruppen

Sechs Tiere wurde im ersten auf die Operation folgenden Zyklus mit Indomethacin i.m. und $\text{PGF}_{2\alpha}$ i.u. behandelt (Behandlung 1). Im zweiten Zyklus wurde eine Behandlung mit Indomethacin i.m. und NaCl 0,9% i.u. durchgeführt (Behandlung 2). Bei 4 Tieren konnte ein weiterer Zyklus als Kontrolle ohne Indomethacin- und $\text{PGF}_{2\alpha}$ - bzw. NaCl-Applikation ausgewertet werden.

Die Behandlungen sowie die Tiere, von denen ein Kontrollzyklus ausgewertet werden konnte, sind in Tab. 3 dargestellt.

Tab. 3: Behandlungen bzw. Kontrollen im Indomethacin-/ $\text{PGF}_{2\alpha}$ Versuch

Sau	Indo+ $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Behandlung 1)	Indo+NaCl (Behandlung 2)	Kontrolle
Lola	+	+	+
Lydia	+	+	+
Liane	+	+	
Mucki	+	+	+
Martha	+	+	
Moni	+	+	+

4.4.2.2.2. Zeitlicher Ablauf

48 Stunden nach einem Progesteronabfall ≤ 2 ng/ml wurden 7,5 mg Indomethacin/kg KGW intramuskulär appliziert. Die Injektionen wurden 24 und 48 Stunden später wiederholt. Als Injektionslösung wurden 75 mg Indomethacin in 1 ml Propylenglykol suspendiert.

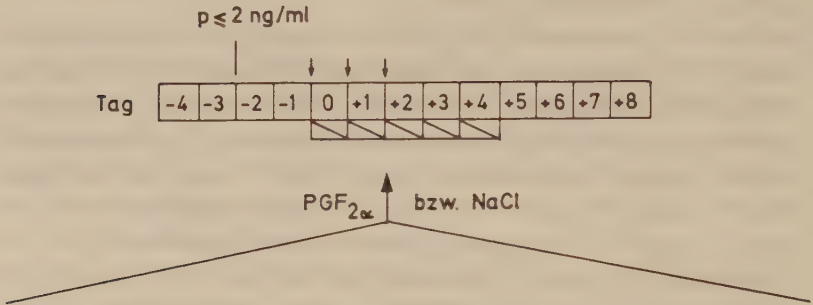
Mit der 3. Indomethacin-Injektion wurden 5 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ - Salz gelöst in 200 ml physiologischer Kochsalzlösung bzw. nur 200 ml NaCl 0,9% über einen Zeitraum von 20 Minuten infundiert (Uteruslumenkatheter).

Ab der 1. Indomethacin-Injektion (Tag 0, 8 Uhr) wurden für die PGFM-, Östrogen- und LH-Analytik Proben in 6-stündigem Abstand über 96 Stunden gezogen. Am Tag 2 wurde eine Intensivversuchsphase zur Feststellung der $\text{PGF}_{2\alpha}$ - Anflutung im Vergleich zur Behandlungsgruppe 2 und Kontrolle durchgeführt. Dazu wurden bei allen Tieren Proben von 10 ml aus der V. jugularis für die PGFM-Bestimmung genommen.

Zusätzlich wurde die Konzentration an Östradiol-17 β in beiden täglichen Blutproben von Tag -4 bis 0 und Tag +4 bis +8 bestimmt.

Das Behandlungs- und Probenahmeregime ist in Abb. 14 dargestellt.

Abb. 14: Behandlungs- und Probenahmeregime



Nr.	Uhrzeit	min.	Nr.	Uhrzeit	min.
1	6:00	- 120	16	8:20	+ 20
2	7:00	- 60	17	8:30	+ 30
3	7:10	- 50	18	8:40	+ 40
4	7:20	- 40	19	8:50	+ 50
5	7:30	- 30	20	9:00	+ 60
6	7:40	- 20	21	9:20	+ 80
7	7:50	- 10	22	9:40	+ 100
8	8:00	0	23	10:00	+ 120
9	8:01	+ 1	24	10:30	+ 150
10	8:02	+ 2	25	11:00	+ 180
11	8:04	+ 4	26	11:30	+ 210
12	8:06	+ 6	27	12:00	+ 240
13	8:08	+ 8	28	12:30	+ 270
14	8:10	+ 10	29	13:00	+ 300
15	8:15	+ 15	30	13:30	+ 330
			31	14:00	+ 360

Progesteron; 8 Uhr, Östradiol-17 β : 8 + 15 Uhr

PGFM, Östradiol-17 β , LH: 6-stündig

↓ Indomethacin

4.5. Hormonanalytik

- Steroide: Progesteron wurde mit einem Radioimmunoassay (RIA) direkt im Plasma gemessen (Claus et al., 1985c). Das Antiserum zeigte keine Kreuzreaktionen mit anderen Steroiden. Die untere Nachweisgrenze betrug 0,4 ng/ml Blutplasma. Der intra-assay-Variationskoeffizient lag je nach Konzentration (20-1 ng/ml) bei 5,2% bis 12,5%, der inter-assay-Variationskoeffizient bei 9,2% bis 17,0%.

Östrogene wurden nach Extraktion mit einem Radioimmunoassay gemessen (Claus et al., 1987b). Es bestanden keine Kreuzreaktionen mit anderen Steroiden, die untere Nachweisgrenze betrug 2,6 pg/ml Blutplasma. Die inter- und intra-assay Variationskoeffizienten lagen je nach Konzentration (10-50 pg) zwischen 5,2% - 7,2%.

- Prostaglandine: $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGFM wurden mit einem Radioimmunoassay (Direkttest) gemessen. (Mumme, 1988). Kreuzreaktionen ergaben sich für das $\text{PGF}_{2\alpha}$ - Antiserum mit 34 % für $\text{PGF}_{1\alpha}$. Die Kreuzreaktionen mit PGFM und PGE lagen unter 1%. Das PGFM Antiserum hatte Kreuzreaktionen mit 0,8 % für $\text{PGF}_{2\alpha}$ und 0,2% für PGE. Die intra-assay-Varianz betrug für $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGFM je nach Konzentration (5 - 500 pg) zwischen 5 und 20%, für PGFM 8 - 29%. Die inter-assay-Varianz betrug für $\text{PGF}_{2\alpha}$ je nach Konzentration (3000 - 50 pg/ml) 4 - 15%. Die untere Nachweisgrenze lag für $\text{PGF}_{2\alpha}$ bei 84 pg/ml, für PGFM bei 50 pg/ml Blutplasma.

- LH: LH wurde mit einem homologen Radioimmunoassay bestimmt (Pomerantz et al., 1974). Der inter-assay-Variationskoeffizient betrug je nach Konzentration (0,5 - 5,0 ng/ml) 6,38 - 9,13 %. Der intra-assay Variationskoeffizient lag bei 4,06 %. Die untere Nachweisgrenze betrug 0,2 ng/ml Blutplasma.

4.6. Statistik

Der Vergleich zwischen den Mittelwerten der Behandlungsgruppen und Kontrollen wurde mit dem Students-t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Um Unterschiede im Progesteronanstieg zu erfassen, wurden für jedes Tier und jede Behandlung Regressionsgeraden des Progesteronanstiegs errechnet und die Steigungen mit dem Students-t-Test verglichen. Eine Signifikanz wurde nur nach unterschreiten von p kleiner 0,05 angegeben.

5. Ergebnisse

5.1. Wirkung von intrauterin applizierten Östrogenen auf die Prostaglandinfreisetzung des Uterus

Abb. 15 zeigt nach intrauteriner Infusion von Östradiol-17 β die PGF_{2 α} - Konzentrationen in der V. utero-ovarica.

Zwei Tage nach dem Progesteronabfall ≤ 1 ng/ml wurden dem Tier Isolde 10 μ g Östradiol - 17 β gelöst in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung über den Uteruslumenkatheter infundiert.

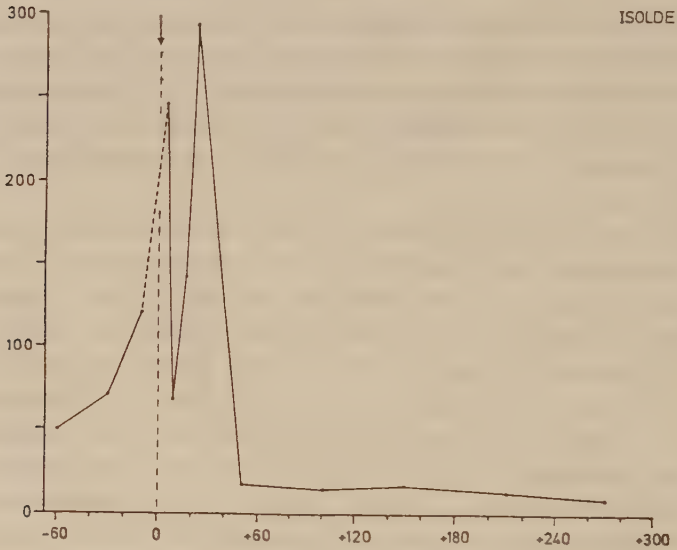
Zwei Minuten nach Beendigung der Infusion kam es zu einer Steigerung der Östradiol- 17 β - Konzentrationen in der V. utero-ovarica von durchschnittlich $80,1 \pm 36,7$ pg/ml (-60 bis -10 min) auf 245 pg/ml. Danach sanken die Konzentrationen kurzfristig ab und stiegen dann erneut auf 295 pg/ml an (+ 20 min). Im Zeitraum von + 20 bis + 50 Minuten nach der Infusion wurden kontinuierlich fallende Konzentrationen gemessen, bis ein Basalniveau von durchschnittlich $13,9 \pm 3,1$ pg/ml erreicht wurde. Die Prostaglandin F_{2 α} - Konzentrationen in der V. utero-ovarica zeigten einen ebenfalls biphasischen Anstieg, der mit zeitlicher Verzögerung den Östrogenverlauf widerspiegelte.

So kam es ausgehend von einem Basalniveau von $127,1 \pm 16,3$ pg/ml PGF_{2 α} 8 Minuten nach der Infusion zu einem Konzentrationsanstieg auf über 500 pg/ml. Danach sanken die PGF_{2 α} - Werte auf 200 pg/ml (+ 20 min) und stiegen dann auf über 700 pg/ml an (+ 80 min).

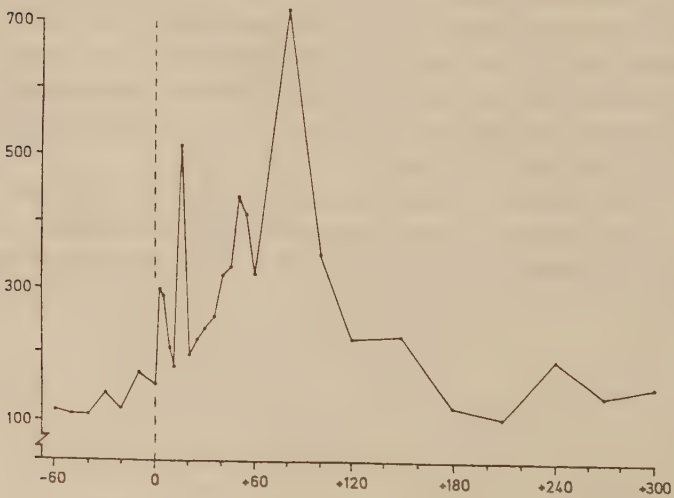
Die Maximalwerte entsprechen, verglichen mit der Vorphase (-60 bis 0 min), einer Steigerung der Östradiol- 17 β - Konzentration um 267 % und der PGF_{2 α} - Konzentration um 463 %.

Abb. 15: Östradiol-17 β und PGF $_{2\alpha}$ in der V. utero-ovarica
vor und nach intra-uteriner Östradiol-17 β Infusion
Tier: Isolde; 0 = Tag der Östradiol-17 β -Infusion

Östradiol-17 β (pg/ml)



PGF $_{2\alpha}$ (pg/ml)

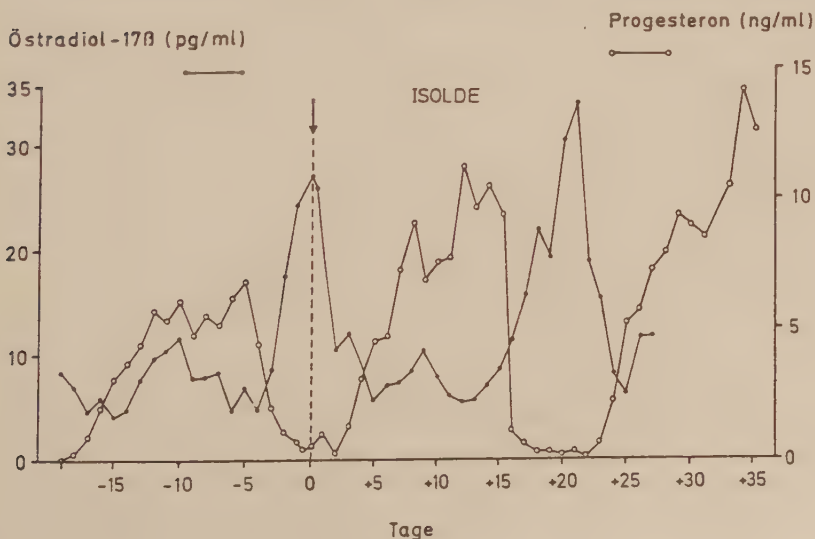


Beim Vergleich des peripheren Progesteron- und Östradiol-17 β -Verlaufs im Versuchszyklus mit dem darauffolgenden Kontrollzyklus (Abb. 16) ergaben sich Unterschiede in den zeitlichen Beziehungen Progesteron ≤ 1 ng/ml bis ≥ 1 ng/ml, Progesteron ≤ 1 ng/ml bis Östradiol - 17 β - Maximum und Östradiol-17 β Maximum bis Progesteron ≥ 1 ng/ml. So betrug die "Wannendauer" (Progesteron ≤ 1 ng/ml bis ≥ 1 ng/ml) bei intrauteriner Infusion von Östradiol-17 β nur 110,4 Stunden, im darauffolgenden Kontrollzyklus dagegen 168 Stunden.

Auch im Östrogenverlauf ergaben sich deutliche Unterschiede. Zwar zeigten die peripheren Östrogenkonzentrationen bei der i. u. Applikation von Östradiol-17 β einen nahezu gleich steilen Anstieg, jedoch sanken die Konzentrationen im Behandlungszyklus nach der intrauterinen Applikation von Östradiol-17 β abrupt ab. Im Kontrollzyklus dauerte der Östrogenanstieg drei Tage länger und erreichte dabei einen höheren Maximalwert (Kontrolle: 34,0 pg/ml; Behandlung: 21,1 pg/ml).

Abb. 16: Periphere Progesteron- und Östradiol-17 β -Konzentrationen

Tier: Isolde; 0 = Tag der Östradiol-17 β -Infusion



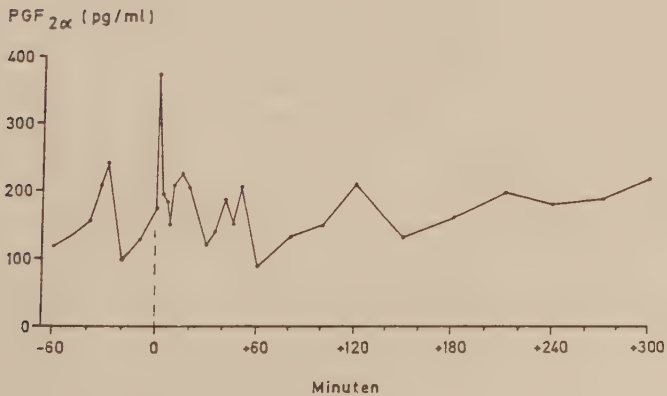
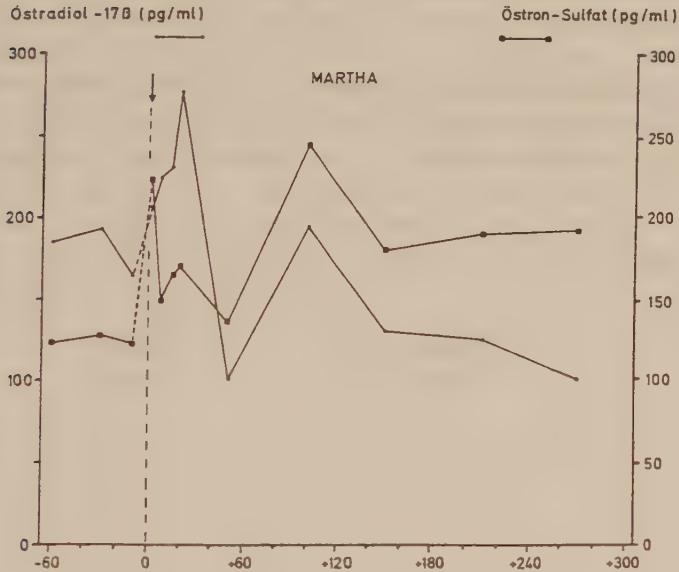
Die Wirkung der entsprechenden intrauterinen Infusion von 10 µg Östronsulfat/100 ml NaCl 0,9 % ist in Abb. 17 dargestellt.

Sie führte zu einem im Vergleich zur Infusion von Östradiol-17ß geringeren Konzentrationsanstieg von Östradiol-17ß in der V. utero-ovarica. Auch die Konzentrationen von Östronsulfat steigen deutlich an. Die Steigerung der Konzentration im Vergleich zur Kontrollphase (-60 bis 0 min) betrug für Östradiol-17ß 53 %, für Östronsulfat 97 %. Beide Östrogene zeigten ebenfalls ein biphasisches Verlaufsmuster, wobei der erste Anstieg von Östradiol-17ß 18 Minuten nach dem ersten Anstieg von Östronsulfat auftrat. Die zweite Konzentrationssteigerung verlief für beide Östrogene zeitlich parallel.

Die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentrationen stiegen nur kurzfristig (+2 min) an. Der Maximalwert lag hierbei um 146 % höher als das Basalniveau in der Kontrollphase.

Abb. 17: Östradiol-17 β , Östronsulfat und PGF $_{2\alpha}$ in der V. utero-ovarica vor und nach intrauteriner Infusion von Östronsulfat

Tier: Martha; 0 = Tag der Östron-Sulfat-Infusion

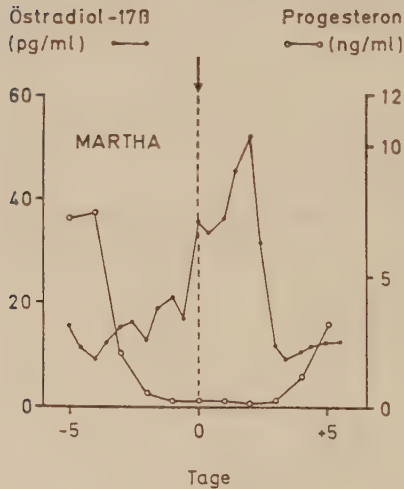


Der Verlauf der peripheren Progesteron- und Östradiol - 17 β - Konzentrationen in der Östrusphase sind in Abb. 18 dargestellt. Von diesem Tier standen keine Proben aus einem Kontrollzyklus zur Verfügung.

Der Östradiol-17 β -Anstieg verlief ähnlich wie im Kontrollzyklus der Sau Isolde (Martha: P $\leq$ 1 ng /ml bis Ö-Max: 4 Tage; Isolde: 5 Tage).

Abb. 18: Periphere Progesteron- und Östradiol-17 β -Konzentrationen

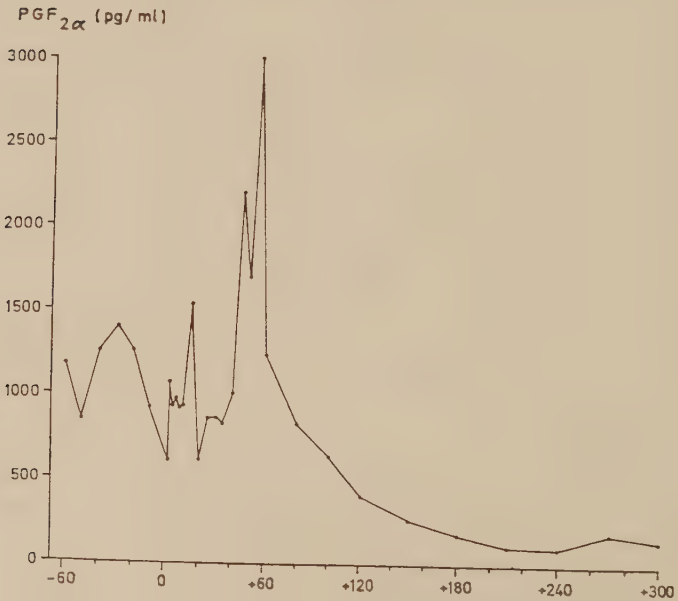
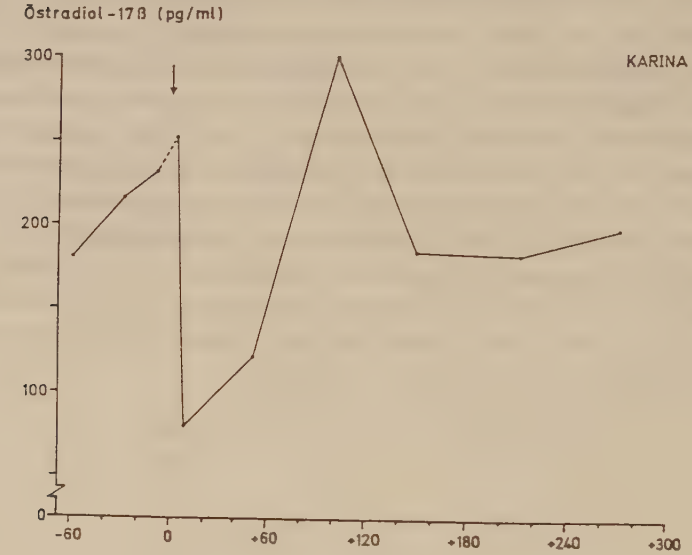
Tier: Martha; 0 = Tag der Östron-Sulfat-Infusion



Der Verlauf der Hormonkonzentrationen beim Kontrolltier ist in Abb. 19 dargestellt.

Die Infusion von 100 ml NaCl 0,9 % führte in der V. utero-ovarica zu einem abrupten Abfall der Östrogenkonzentrationen von ca. 250 auf 80 pg/ml (+ 8 min). Auch nach 50 min. lag der Östradiol - 17 β - Wert noch deutlich unter dem Wert der Kontrollphase. Ein Anstieg, der sogar leicht über den Konzentrationen der Kontrollphase lag (300 pg/ml), wurde nach 100 Minuten gemessen. Danach fielen die Östrogenkonzentrationen wieder auf die relativ hohen Basalwerte von 180 - 200 pg/ml. Auffällig sind die hohen Ausgangswerte von PGF_{2 α} um 1000 pg/ml. Nach der Infusion physiologischer Kochsalzlösung kam es zu einer Erhöhung der PGF_{2 α} -Konzentrationen (max. 3000 pg/ml; 50 min), danach zum kontinuierlichen Abfall bis auf 100 - 200 pg/ml.

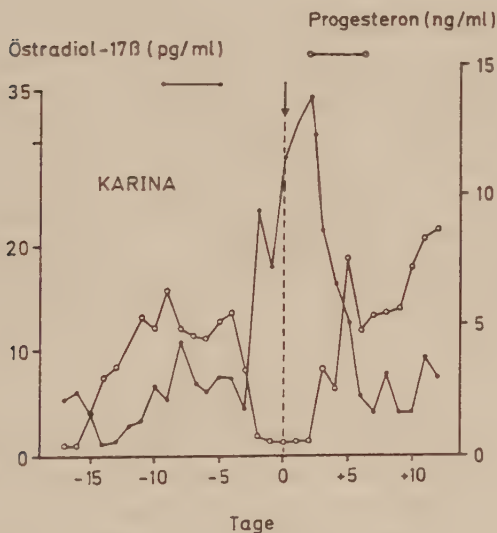
Abb. 19: Östradiol-17 β und PGF_{2 α} in der V. utero-ovarica
vor und nach intra-uteriner Infusion von NaCl 0,9%
Tier: Karina; 0 = Tag der NaCl-Infusion



Die Zeitspanne von Progesteron ≤ 1 ng/ml bis ≥ 1 ng/ml betrug 105,6 Stunden, von Progesteron ≤ 1 ng bis zum Östrogenmaximum 100,8 Stunden und vom Östrogenmaximum bis Progesteron ≥ 1 ng/ml 4,8 Stunden. (Abb. 20)

Die zeitlichen Beziehungen stimmen damit im wesentlichen mit den Ergebnissen der Kontrolle zur Östradiol-17 β Behandlung und der Östronsulfatbehandlung überein.

Abb.: 20: Peripherer Progesteron- und Östradiol-17 β -Verlauf vor und nach intrauteriner Infusion von NaCl 0,9%
Tier: Karina; 0 = Tag der NaCl-Infusion



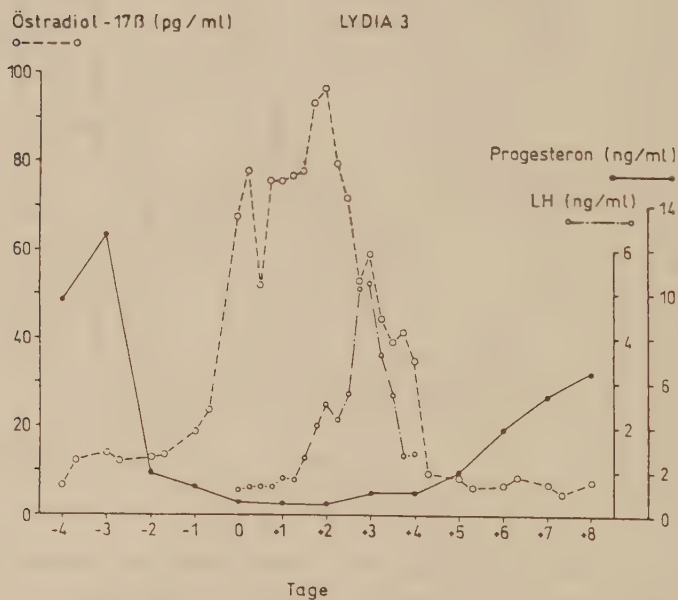
Zusammenfassend kann aus diesen Versuchen abgeleitet werden, daß die intrauterine Infusion von Östradiol-17 β über einen Uteruslumenkatheter (Umgehung der Zervix) zu einer deutlichen Freisetzung von PGF $_{2\alpha}$ in die V. utero-ovarica führt. Auch deutet sich nach der Infusion von Östradiol-17 β eine Veränderung der zeitlichen Beziehungen der Hormonverlaufskurven im Östrus an.

5.2. Wirkungen von Indomethacin und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf hormonale und zeitliche Abläufe im Östrus

5.2.1. Beispiele für die erfaßten Hormonverlaufskurven

In Abb. 21 ist ein Beispiel für die ausgewerteten Verlaufskurven von Progesteron, Östradiol-17 β und LH dargestellt, die in einem Kontrollzyklus gewonnen wurden.

Abb. 21: Beispiel für den Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf ohne Behandlung



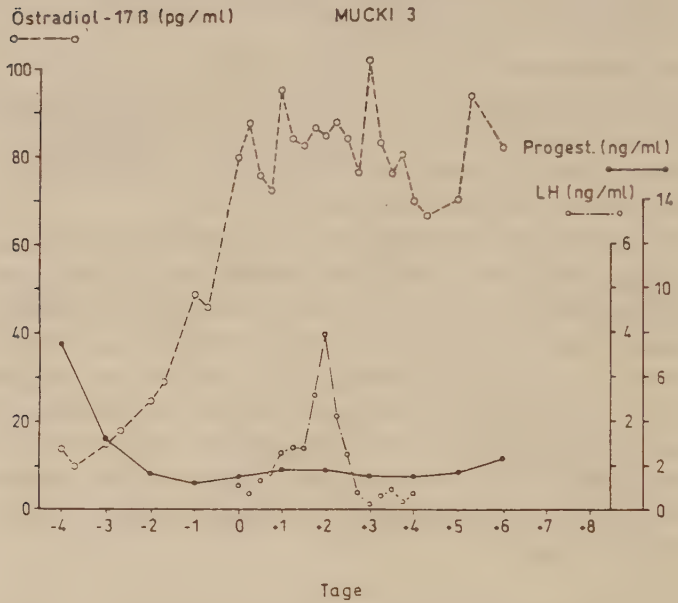
Am Tag des Progesteronabfalls unter 2 ng/ml (Tag -2) sind basale Östradiol-17 β -Werte zu erkennen, die bis zum theoretischen Behandlungsbeginn (Tag 0) auf Grund der Follikelentwicklung stark ansteigen. Der Maximalwert von Östradiol-17 β (96,5 pg/ml) wird am Tag +2 erreicht. Danach sinken die Östradiol-17 β -Werte rasch ab und erreichen am Tag +4 basale Konzentrationen.

Die LH-Konzentrationen steigen deutlich ab Tag +1 und erreichen höchste Werte am Tag+ 3. Die Progesteronkonzentrationen sind bis Tag -2 unter 2 ng/ml abgefallen. Ein Anstieg über 1 ng/ml wird ab Tag +5 erreicht. Danach steigen die Konzentrationen kontinuierlich an.

Es zeigt sich, daß durch das "progesterongesteuerte" Versuchstiming mit 6-stündiger Probenahme ab Tag 0 das Östradiolmaximum und der LH-Anstieg genau erfaßt werden konnte. Ebenso war es hierdurch möglich bei allen Tieren der Behandlung 1 und 2 (s. Anhang) die Applikation von Indomethacin bzw. PGF_{2 α} in den präovulatorischen Phasen vorzunehmen (Tag 0 bis +2). Die Auswirkungen dieser Behandlungen auf die Hormonverlaufskurven sowie ein zusammenfassender Vergleich mit den Befunden der Kontrollzyklen sind in Kap. 5.2.3. besprochen.

Ein Sonderfall ist in Abb. 22 dargestellt. Bei diesem Tier (ohne Behandlung) steigen die Östradiol-17 β -Konzentrationen zwar nach dem Progesteronabfall an, jedoch bleiben sie während des gesamten Versuchszeitraums deutlich erhöht (> 60pg/ml). Auch konnte bis Tag +6 kein Progesteronanstieg festgestellt werden. Die Probenahme wurde daher bei diesem Tier vorzeitig eingestellt. Der Hormonverlauf zeigt, daß dieser Östrus anovulatorisch verlief. Insbesondere die anhaltend hohen Östradiol-17 β -Werte deuten auf Follikelzysten als Ursache der Zyklusstörung hin. Dieses Tier wurde daher in der Gesamtauswertung nicht berücksichtigt.

Abb. 22: Progesteron-Östradiol-17 β und LH-Verlauf eines un-
behandelten Tieres mit "Follikelzysten"

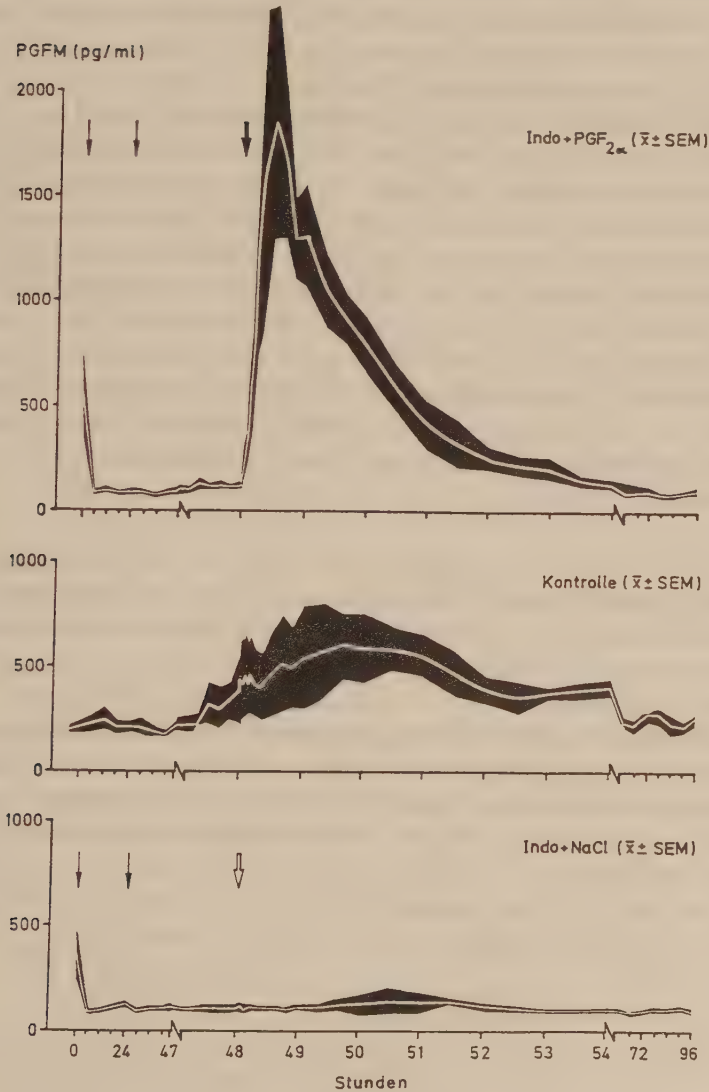


5.2.2. PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließ-
lich Intensivversuchsphase

In Abb. 23 sind die PGFM-Konzentrationen in den Kontroll-
zyklen und beiden Behandlungsgruppen zusammenfassend darge-
stellt.

Abb. 23: Mittlere PGFM-Konzentrationen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der Kontrollzyklen und Behandlungsgruppen

- ↓ : Indomethacin i.m.
- ↓ : Indomethacin i.m. + $\text{PGF}_{2\alpha}$ i.u.
- ↓ : Indomethacin i.m. + NaCl i.u.



Die intrauterine Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ (oberer Teil) führte bei vier Tieren, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nach 30 Minuten zu einem Maximum der PGFM-Konzentrationen (ca. 1800 pg/ml). Die Werte blieben gegenüber der Kontrollphase (Stunde 6-48) über einen Zeitraum von 3,5 Stunden signifikant erhöht ($p < 0,05$). Bei zwei Tieren (Anhang 5, Lola und Lydia) blieben die Werte auf einem konstant niedrigen Niveau.

Das völlige Ausbleiben der Anflutung von PGFM bei den am gleichen Tag behandelten Tieren erklärt sich durch die Verwendung einer $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Lösung, die bereits einige Tage vor Versuchsbeginn angesetzt wurde. Aufgrund der retrospektiv erkannten Instabilität von $\text{PGF}_{2\alpha}$ in physiologischer Kochsalzlösung (durch Na-Ionen katalysierte Zersetzungsreaktionen) muß davon ausgegangen werden, daß es in der verwendeten Lösung bereits zu erheblichen chemischen Veränderungen gekommen war. In der folgenden Versuchsdurchführung wurden daher nur frisch angesetzte Lösungen verwendet. In der Versuchsauswertung blieben diese Versuchsperioden unberücksichtigt.

Bei Messung der PGFM-Konzentrationen in der Östrusphase der Kontrollgruppe (Abb. 23 Mitte) zeigten sich erhöhte PGFM-Konzentrationen, die bei allen Tieren im Bereich des Östrogenmaximums bzw. des beginnenden Abfalls der Östrogenkonzentrationen auftraten (s. auch Anhang 4).

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Indomethacin (Abb. 23 unten) zeigt sich in dem gegenüber der Kontrollgruppe deutlich niedrigeren Konzentrationen von PGFM. Aber auch die durchweg höheren PGFM-Konzentrationen zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme (Tag 0: 8.00 Uhr), die vor der Applikation von Indomethacin erfolgte, dokumentiert die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch Indomethacin.

5.2.3. Auswirkungen von Indomethacin und $\text{PGF}_{2\alpha}$ auf den Verlauf der Konzentrationen von Progesteron, Östradiol-17 β und LH

Die Auswertung der Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Kurven wurde nach folgenden Kriterien durchgeführt:

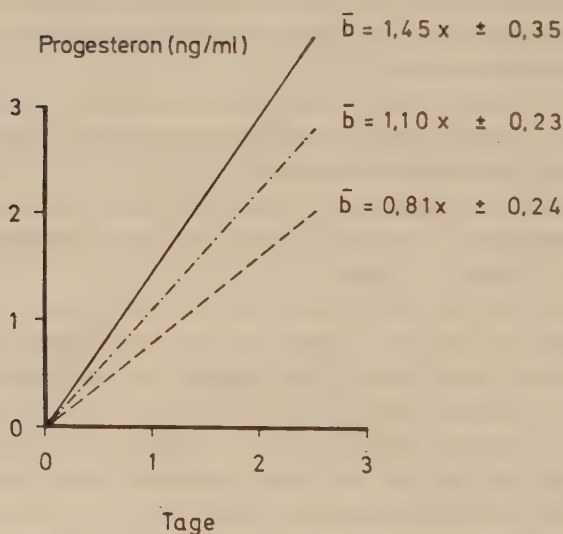
- Anstieg der Progesteronkonzentration von Tag +2 bis +8 (Charakterisierung der Gelbkörperanbildung)
- Dauer der Progesteronwanne ($P \leq 1\text{ ng}$ bis $\geq 1\text{ ng/ml}$)
- Zeitliches Auftreten des Östrogenmaximums relativ zum Progesteronabfall $\leq 1\text{ ng/ml}$ (Follikelanbildung)
- Auftreten des Östrogenmaximums in Relation zum Progesteronanstieg $\geq 1\text{ ng/ml}$ (Hinweis auf Ovulationsdauer)
- Zeitliche Beziehung zwischen Östrogenmaximum und Rausche (Duldungsreflex)
- Zeitliche Beziehung zwischen LH-Peak und Abfall der Östrogenkonzentrationen auf Basalwerte $\leq 20\text{ pg/ml}$ (Hinweis auf Ovulationsdauer)
- Dauer der Phase zwischen LH-Peak bis zum Progesteronanstieg über 1 ng/ml (Beziehung zwischen Ovulation und Gelbkörperanbildung).

Vergleicht man den Anstieg der Progesteronkonzentrationen, so fällt auf, daß dieser Anstieg in den Kontrollzyklen am schnellsten und nach der Behandlung mit Indomethacin/ NaCl am langsamsten erfolgte.

Zur Objektivierung des Progesteronanstiegs wurden Regressionen (von Tag +2 bis +8) errechnet. Die entsprechenden Abb. und Regressionsgleichungen sind für die Einzeltiere in Anhang 6 und 7 aufgeführt.

Bildet man den Mittelwert aus den einzelnen Steigungen der gleichen Behandlungen, so erhält man eine Charakterisierung des für jede Behandlung typischen Progesteronanstiegs (s. Abb. 24). Die Abb. zeigt deutlich, daß durch die Substitution mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ im Progesteronanstieg eine deutliche Annäherung an die Werte der Kontrollzyklen erreicht wurde.

Abb. 24: Mittlere Steigung ($\bar{b}$) der Regressionsgeraden des Progesteronanstiegs bei verschiedenen Behandlungen



— Kontrolle
- · - · - Indo + $\text{PGF}_{2\alpha}$
- - - - - Indo + NaCl

Die Unterschiede im Progesteronanstieg der verschiedenen Behandlungen wurden auf Signifikanz überprüft (Tab. 4).

Tab. 4: Signifikanz der Unterschiede in der mittleren Steigung bei verschiedenen Behandlungen.

	Indo+PGF _{2α} n = 4	Indo+NaCl n = 6	Kontrolle n = 3
Indo+PGF _{2α}		p<0,05 *	p<0,1 (n.s.)
Indo+NaCl	p<0,05 *		p<0,05 *
Kontrolle	p<0,1 (n.s.)	p<0,05 *	

Die durchschnittliche Dauer der Progesteronwanne betrug bei der Behandlung 1 (Indo+PGF_{2α}) 118,5± 29,5 Stunden, bei Behandlung 2 (Indo+NaCl) 120± 21,6 Stunden und bei den Kontrollen 116,6 ±13,3 Stunden.

Das Östrogenmaximum trat bei der Kontrollgruppe 71,0± 9,64 Stunden nach dem Progesteronabfall unter 1 ng/ml auf. Bei beiden Behandlungsgruppen trat das Östrogenmaximum in Relation zum Progesteronabfall tendenziell früher auf als in der Kontrollgruppe (Beh. 1: 70,5± 26,55 Stunden; Beh. 2: 67,2± 17,69).

Die Zeitspanne vom Östrogenmaximum bis zum Anstieg der Progesteronkonzentration über 1 ng/ml ist bei beiden mit Indomethacin behandelten Gruppen (Beh. 1: 48±14,69; Beh. 2: 52,8 ±25,95 Stunden) länger als in der Kontrollgruppe (45± 10,81 Stunden). Nach Applikation von PGF_{2α} verkürzt sich die Dauer jedoch gegenüber NaCl um ca. 3 Stunden.

Das Intervall vom Östrogenmaximum bis zur Rausche ist sowohl bei Behandlung mit Indomethacin und NaCl (55±35,07 Stunden) als auch Indomethacin /PGF_{2α} (53,5± 13,60 Stun-

den) gegenüber der Kontrollgruppe ($10,5 \pm 39,9$) signifikant verlängert (Beh. 1 zu Kontrolle: $p < 0,05$; Beh. 2 zu Kontrolle: $p < 0,01$).

In der zeitlichen Beziehung zwischen dem LH-Peak und dem Abfall der Östrogenkonzentrationen auf Basalwerte (≤ 20 pg/ml) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrolle und beiden Behandlungsgruppen ($p < 0,05$). Diese Zeitspanne betrug in den Kontrollzyklen durchschnittlich $24 \pm 10,58$ Stunden, nach Indomethacin-/NaCl-Behandlung dagegen $57 \pm 22,77$ Stunden. Die Infusion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ bei gleichzeitiger Indomethacin-Behandlung verkürzte diese Zeitspanne auf $31 \pm 13,93$ Stunden.

Auch die Dauer der Phase zwischen LH-Peak und Progesteronanstieg über 1 ng/ml war in den Kontrollzyklen signifikant kürzer ($p < 0,05$) als nach Indomethacin-, NaCl-Behandlung (Kontrolle: $18 \pm 21,63$; Beh. 2: $51,4 \pm 2,60$ Stunden). Durch die intrauterine Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ näherte sich diese Zeitdauer dem Wert der Kontrollgruppe (Beh. 1: $28,5 \pm 24,68$ Stunden).

Die ausgewerteten zeitlichen Beziehungen sind für die Kontrollen und Behandlungen in Tab. 5 zusammengefaßt.

Tab. 5: Zeitliche Beziehungen zwischen Progesteron, Östradiol-17 β , LH und Rausche bei verschiedenen Behandlungen ($\bar{x} \pm SD$).

	Kontrolle (n = 3)	Indo+PGF _{2α} (n = 4)	Indo+NaCl (n = 6)
P $\leq$ 1 - P $\geq$ 1ng	116,6 $\pm$ 13,31	118,5 $\pm$ 29,54	120 $\pm$ 21,63
P $\leq$ 1 - Ömax	71 $\pm$ 9,64	70,5 $\pm$ 26,55	67,2 $\pm$ 17,69
Ömax- P $\geq$ 1ng	45 $\pm$ 10,81	48 $\pm$ 14,69	52,8 $\pm$ 25,95
Ömax- R	10,5 $\pm$ 39,9	53,5 $\pm$ 13,60*	55 $\pm$ 35,07**
LH - Ö $\leq$ 20pg	24 $\pm$ 10,58	31 $\pm$ 13,93*	57 $\pm$ 22,77*
LH - P $\geq$ 1ng	18 $\pm$ 21,63	28,5 $\pm$ 24,68	51,4 $\pm$ 2,60*

* Signifikanz zur Kontrolle p<0,05

** Signifikanz zur Kontrolle p<0,01

Es wird deutlich, daß in der Phase des Östrogenanstiegs keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen. Die Zeitspanne zwischen Progesteronabfall und Östrogenmaximum ist nach Indomethacin-NaCl-Behandlung lediglich geringfügig kürzer (3,84 Stunden) als in der Kontrollgruppe.

Jedoch erfolgt der Östrogenabfall bei der Kontrolle wesentlich rascher als nach Indomethacin-NaCl-Behandlung. So werden nach Auftreten des LH-Peaks basale Östradiol-17 β -Konzentrationen ($\leq$ 20 pg) in den Kontrollzyklen durchschnittlich 33 Stunden früher gemessen als bei Sauen nach Indomethacin- NaCl-Behandlung.

Auch die Gelbkörperanbildung setzt in den Kontrollzyklen früher ein und führt damit tendenziell zu einer Verkürzung der Wannendauer und einem signifikant steileren Progesteronanstieg.

Die gleichzeitige Verabreichung von PGF_{2 α} an mit Indomethacin behandelte Tiere führte in allen untersuchten Parametern zu einer Annäherung an die Werte der Kontrollgruppe.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung der Seminal-östrogene auf die Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Freisetzung in die V. utero-ovarica und eine mögliche Beeinflussung der Ovulation durch Prostaglandine uterinen Ursprungs untersucht.

6.1. Diskussion der Methodik

Das bearbeitete Thema erforderte eine Kombination anspruchsvoller OP-Techniken. In dieser Untersuchung wurde erstmals die Verlegung eines Uteruslumen-Katheters mit der eines V. uterina-Katheters kombiniert. Diese Technik erlaubte einerseits die Ausschaltung von Artefakten durch Stimulation der Zervix und ermöglichte andererseits durch die Verwendung des V. uterina-Katheters eine längerfristige, hochfrequente Blutentnahme aus der V. utero-ovarica unter physiologischen Bedingungen. Bisherige Ergebnisse wurden, wie im Literaturteil dargestellt, stets nach transzervikaler Infusion der Östrogene gewonnen. Zudem wurden die Untersuchungen zumeist intra operationem durchgeführt. Bei der intra operativen Entnahme von Blutproben kann jedoch eine Freisetzung von Prostaglandinen infolge Traumatisierung des Gewebes, respiratorischer Azidose oder auch Veränderung der Kreislauffunktionen nicht ausgeschlossen werden. Trotz zu erwartender Probleme die Katheter langfristig funktionsfähig zu erhalten, wurde der Versuch erst einen Zyklus (21 Tage) nach der Operation durchgeführt, um eine Beeinflussung durch postoperative entzündliche Erscheinungen auszuschließen. Erwartungsgemäß konnte der erste Teilversuch nur an Einzeltieren durchgeführt werden.

Um den Einfluß von Prostaglandinen uterinen Ursprungs auf die Ovulation zu erfassen, wurde zunächst durch dreimalige Applikation von Indomethacin im Abstand von 24 Stunden die endogene Prostaglandin-Synthese gehemmt. Die Applikation wurde "progesterongesteuert" 2 Tage nach Unterschreiten der Progesteronkonzentrationen von 2 ng/ml, begonnen, um ei-

ne Wirkung von Indomethacin während der Follikelreifung zu gewährleisten. $\text{PGF}_{2\alpha}$ wurde intrauterin infundiert, da hierdurch weitaus besser als bei intramuskulärer Applikation die Simulation der physiologischen Situation möglich war. Gleichzeitig konnte durch die Infusion über den Uteruskatheter (20 Minuten) die längerfristige Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ nach der Paarung (Claus, 1988) nachgeahmt werden.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

6.2.1. Wirkung von intrauterin applizierten Östrogenen auf die Prostaglandinfreisetzung des Uterus

Auf Grund der hohen Basalwerte von Östradiol-17 β vor der Infusion von Östronsulfat und physiologischer Kochsalzlösung ist davon auszugehen, daß das Katheterende bei diesen Tieren im Bereich uterinen und ovariellen Mischblutes lag. Daher ist mit einem Verdünnungseffekt durch Zufluß ovariellen Blutes, das in dieser Zyklusphase hohe Östrogen- und leicht erhöhte $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentrationen aufweist, zu rechnen (Eiler & Nalbandow, 1977, Shille et al., 1979; Kawai et al., 1980, Yamada et al., 1984). Die niedrigen Basalwerte des mit Östradiol-17 β behandelten Tieres isolde lassen dagegen auf die Lage des Katheterendes vor dem Zufluß ovariellen Blutes schließen. Die nach Östradiol-17 β -Infusion gegenüber der Behandlung mit Östronsulfat deutlich höheren $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Konzentrationen lassen sich jedoch nicht nur auf den fehlenden Verdünnungseffekt zurückführen. Die Wirkung von Östradiol-17 β auf die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Freisetzung ist daher im Vergleich zu Östronsulfat erheblich höher. Dies stimmt mit den bisherigen Untersuchungen zur $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Freisetzung durch das Endometrium nach der transzervikalen Applikation von Östradiol-17 β bzw. Östron-Sulfat überein (Claus et al., 1987 b; Claus, 1988).

Grundsätzlich konnte für das humane Endometrium nachgewiesen werden, daß aufgrund der gebildeten Enzyme Östradiol zu Östron umgewandelt werden kann (Lisboa & Sauer, 1975;

Jellinck & McNabb, 1977). Eine enzymatische Umwandlung könnte auch beim Schwein die Erklärung für die nach Infusion von Östronsulfat mit zeitlicher Verzögerung ansteigenden Östradiol-17 β -Konzentrationen sein.

Die nach der i.u. Infusion von Östradiol-17 β im Vergleich zum Kontrollzyklus erheblich verkürzte "Progesteronwanne" (Progesteron $\leq$ 1 ng/ml bis Progesteron $\geq$ 1 ng/ml) sowie der unmittelbare Abfall der peripheren Östrogenkonzentrationen nach intrauteriner Östradiol-17 β -Infusion deutet an, daß durch Seminalöstrogene eine vorzeitige Ovulation induziert werden kann. Der vorübergehende Abfall der Östrogenkonzentrationen in der V. utero-ovarica nach der intrauterinen Applikation von 100 ml physiologischer Kochsalzlösung ist wohl auf einen Verdünnungseffekt infolge Resorption der Kochsalzlösung zurückzuführen. Das sehr hohe Basalniveau von PGE $_{2\alpha}$ bereits vor der Infusion von NaCl 0,9% kann auf einen infektiös entzündlichen Zustand des Endometriums zurückgeführt werden, der aufgrund eitrigen Ausflusses im nachfolgenden Zyklus offensichtlich wurde. Nach bisherigen Untersuchungen von Claus et al. (1987b, 1988) ergeben sich nach der Insemination von NaCl keine erhöhten PGE $_{2\alpha}$ bzw. PGFM-Konzentrationen.

6.2.2. Wirkung von Indomethacin und PGE $_{2\alpha}$ auf hormonale und zeitliche Abläufe im Östrus

Die Verlaufskurven der untersuchten Hormone zeigten unabhängig von den Behandlungen eine erhebliche Variabilität. Wie aus den Abb. im Anhang (1-3) ersichtlich ist, zeigen sich insbesondere erhebliche individuelle Unterschiede im LH-Peak sowohl hinsichtlich der Maximalwerte als auch des zeitlichen Auftretens. Ähnliche Befunde wurden im Zusammenhang mit anderen Fragestellungen erzielt (Claus, 1988; Claus et al., unveröffentlichte Daten). In diesen Untersuchungen wurde auch nachgewiesen, daß die Ovulation auch ohne präovulatorischen LH-Peak erfolgen kann. Diese Befunde

waren auch dafür ausschlaggebend, beim Schwein ergänzende, ovulationssteuernde Mechanismen in Betracht zu ziehen.

Zwischen Kontrollgruppe und den beiden mit Indomethacin behandelten Gruppen konnten jedoch trotz der Variabilität deutliche Unterschiede im zeitlichen Ablauf während des Östrus nachgewiesen werden. Alle ausgewerteten Parameter deuten an, daß durch die Indomethacinbehandlung die Ovulation verzögert bzw. gehemmt wurde (s. S. 70, 71).

Die $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Infusion führte in allen Kriterien zu einer teilweisen Aufhebung der beobachteten zeitlichen Verzögerungen.

Die Aufgabe der vom Uterus durch Wirkung der Seminalöstrogene freigesetzten Prostaglandine ist nicht in der Substitution der ovariellen Prostaglandin-Synthese zu sehen. Vielmehr ist davon auszugehen, daß sie im Sinne eines additiven Effektes für das vorzeitige Erreichen ovulatorischer Prostaglandinkonzentrationen im Follikel zuständig sind. Während nach $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Infusion die PGFM-Konzentrationen zwar dramatisch, jedoch nur 3,5 Stunden signifikant erhöht waren, konnten bei den Kontrolltieren im gesamten 96-Stunden-Untersuchungsintervall signifikant erhöhte PGFM-Werte im Vergleich zur Behandlung 2 gefunden werden. Daher ist durch die lediglich 20-minütige intrauterine Infusion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ bei den mit Indomethacin behandelten Schweinen auch nicht davon auszugehen, daß identische zeitliche Abläufe der Ovulation wie in der Kontrollgruppe erzielt werden können. Vergleicht man die PGFM-Konzentrationen nach natürlichem Deckakt (über 2,5 ng/ml) mit den Werten nach der intrauterinen Applikation von 5 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ (ca. 1,85 ng/ml), zeigt sich, daß die zunächst relativ hoch erscheinende Dosis von 5 mg $\text{PGF}_{2\alpha}$ durchaus physiologischen Verhältnissen entspricht (Claus, 1988).

Nach Untersuchungen von Ainsworth et al. (1979), Kawai et al. (1980) und Yamada et al. (1984) an präpuberalen Schweinen kommt es nach der Applikation von Indomethacin trotz einer 100% igen Ovulationsblockade zur Luteinisierung der Follikel und zum Ansteigen der Progesteronkonzentrationen.

Bis 72 Stunden nach der HCG-Applikation sind jedoch noch keinerlei Anzeichen einer Luteinisierung zu erkennen. Erst 96 Stunden nach HCG-Behandlung haben sich bei Indomethacinbehandlung in den großen, hämorrhagischen Follikeln Säulen von Luteinzellen herangebildet. Bei Kontrolltieren wurden Ovulation und beginnende Luteinisierung bereits nach 64 Stunden festgestellt. Ein signifikanter Unterschied im Progesteronverlauf konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Ainsworth et al., 1979; Kawai et al., 1980).

In der vorliegenden Untersuchung kam es im Vergleich zur Kontrollgruppe in der mit Indomethacin-/NaCl behandelten Gruppe zu einem signifikant langsameren Anstieg der Progesteronkonzentrationen ($p < 0,05$). Durch die intrauterine Applikation von $\text{PGF}_{2\alpha}$ wird die Konsequenz der Indomethacinbehandlung für den Anstieg der Progesteronkonzentrationen signifikant ($p < 0,05$) aufgehoben.

Die Unterschiede im Anstieg der Progesteronkonzentrationen, insbesondere im Vergleich zur Indomethacingruppe, weisen vor allem daraufhin, daß ein höherer Anteil von Follikeln ovulierte bzw. die Ovulationsdauer verkürzt wurde und damit die Luteinisierung früher erfolgte.

Ebenso weist die Verlängerung der Progesteronwanne, der Zeitspanne vom Östrogenmaximum bis zum Progesteronanstieg $\geq 1\text{ng/ml}$, wie auch die Verlängerung der Zeitspanne vom LH-Peak bis zum Erreichen basaler Östrogenwerte auf eine Beeinflussung der Ovulation durch Indomethacin hin. Durch die intrauterine Infusion von $\text{PGF}_{2\alpha}$ kommt es auch hier zu einer Annäherung sämtlicher Parameter an die Werte der Kontrollgruppe.

Von einigen Autoren wurde auch eine Wirkung von Indomethacin auf hypophysärer Ebene zur Diskussion gestellt. Da sich bei diesen Arbeiten ähnlich unseren Ergebnissen durch die Applikation von Indomethacin und $\text{PGF}_{2\alpha}$ keine Veränderungen des LH-Verlaufs ergaben, kann davon ausgegangen werden, daß die beobachteten Effekte auf ovarieller Ebene ablaufen. (Orczyk & Behrmann, 1972; Armstrong et al., 1974).

6.2.3. Schlußfolgerungen

Sowohl die von Claus et al. (1987 b, 1988) als auch die in der vorliegenden Untersuchung erzielten Ergebnisse belegen die Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ durch das Endometrium nach der intrauterinen Infusion von Östrogenen.

Ebenso kommt es nach dem Deckakt zu einem deutlichen Anstieg der Prostaglandin-Konzentrationen (Claus, 1988).

Obwohl die Arbeiten von Kirsch et al. (1985) als auch Claus et al. (1988) andeuten, daß nach dem Deckakt bzw. der Insemination mit Östrogenen eine Erhöhung der LH-Konzentrationen und Vorverlegung des LH-Peaks auftritt, scheint dies für die Beeinflussung der Ovulation (Signoret et al., 1972) nicht ausschlaggebend zu sein. Aufgrund der enormen Variabilität der Zeit zwischen Östrogenmaximum und LH-Peak (van de Wiel et al., 1981; Foxcroft & van de Wiel, 1982; Claus, 1988), ist durch eine Vorverlagerung des LH-Peaks nicht unbedingt mit einer entsprechend früheren Ovulation zu rechnen. Die von Signoret et al. (1972) beschriebene zeitliche Vorverlegung der Ovulation und Verkürzung der Ovulationsdauer durch den Deckakt dürfte vielmehr auf "direktem Wege", durch die Wirkung von uterinen Prostaglandinen auf das Ovar erfolgen. Die in dieser Untersuchung gewonnenen Daten unterstützen die Hypothese, daß bei der Sau die Ovulation durch Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$, das unter der Einwirkung von Seminalöstrogenen vom Endometrium freigesetzt wird, induziert werden kann.

7. Zusammenfassung

Die zeitlichen Zusammenhänge zwischen Rausche, endokrinen Abläufen im Östrus und der Ovulation sind beim Schwein sehr variabel. Durch den Deckakt aber auch uteriner Östrogenapplikation werden die Uteruskontraktionen gesteigert und der Ovulationszeitpunkt vorverlagert. Die gesteigerten Uteruskontraktionen dürften auf eine Prostaglandinfreisetzung durch das Endometrium als Folge der Seminalöstrogene erklärt werden. So ergeben erste Befunde eine deutliche $\text{PGF}_{2\alpha}$ Freisetzung in Folge von Östrogeninsemination und Paarung.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, die wenigen vorhandenen Ergebnisse zur Freisetzung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ durch das Endometrium nach der intrauterinen Applikation von Östrogenen weiter abzusichern. Weiterhin sollte jedoch auch die Bedeutung der freigesetzten Prostaglandine für das Ovulationsgeschehen des Schweines untersucht werden.

Zur Erfassung der $\text{PGF}_{2\alpha}$ - Freisetzung wurden die Versuchstiere mit einem Uteruslumenkatheter und einem V. uterina-Dauerkatheter versehen. Nach der intrauterinen Infusion von Östradiol-17 β (10 μ g) ergab sich ein Anstieg der Östradiol-17 β -Konzentration in der V. utero-ovarica um 267%, der von Prostaglandin- $\text{F}_{2\alpha}$ um 463%. Nach der intrauterinen Applikation von Östron-Sulfat wurde eine Konzentrationssteigerung von Östronsulfat um 97%, von Östradiol-17 β um 53% und von $\text{PGF}_{2\alpha}$ um 146% gemessen. Durch den Vergleich der peripheren Progesteron- und Östrogen-Konzentrationen der Östrusphase bei intra-uteriner Applikation von Östradiol-17 β mit dem darauf folgenden Kontrollzyklus ergaben sich Hinweise auf eine Induktion der Ovulation durch die Östrogeninfusion.

Die Bedeutung der Prostaglandine uterinen Ursprungs auf die Ovulation sollte durch die Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers (Indomethacin) mit und ohne intrauteriner Substitution mit $\text{PGF}_{2\alpha}$ untersucht werden. Hierzu wurden Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlaufskurven im

Östruszeitraum nach den Behandlungen und bei Kontrollzyklen ausgewertet. Ein signifikant langsamerer Progesteronanstieg konnte so bei Tieren nach dreimaliger Indomethacininjektion im Vergleich zu den Kontrollzyklen nachgewiesen werden. Durch die gleichzeitige Verabreichung von Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ i.u. wird der signifikante Unterschied des Progesteronanstiegs zur Kontrollgruppe aufgehoben; signifikante Unterschiede bestehen dann zur Indomethacin- NaCl-Behandlung.

Ebenso ergaben sich nach Indomethacinbehandlung signifikant verlängerte Zeitspannen zwischen LH-Peak und Abfall der Östradiol-17 β -Konzentrationen auf Basalwerte bzw. LH-Peak und Progesteronanstieg. Auch hier konnte die $PGF_{2\alpha}$ - Infusion die Indomethacin-Wirkung teilweise aufheben.

Die Befunde unterstützen die Hypothese, daß Seminalöstrogene des Ebers über die Freisetzung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ aus dem Endometrium eine Vorverlegung des Ovulationszeitpunktes bewirken.

7. Summary

Effects of a intrauterine infusion of oestrogens on prostaglandin $F_{2\alpha}$ release by the endometrium and consequences for the ovulation in the sow.

Time relations between oestrus, hormone patterns and ovulation show a high variability in the pig. Mating as well as uterine infusion of oestrogens (simulation of seminal oestrogens of the boar) lead to an increase of uterine contractions and to an earlier ovulation. The increase in contractions probably is explained by the release of prostaglandins by the endometrium in consequence to oestrogens, as supported by an increase of prostaglandins also in peripheral plasma.

The aim of these investigations was to further support such a prostaglandin release. Furtheron, the contribution of the endometrial prostaglandins to the regulation of ovulation should be investigated.

To measure the prostaglandin release, the sows were fitted with catheters into the uterine lumen and utero-ovarian vein as well.

Intrauterine infusions of 10 μ g oestradiol-17 β (Oe-17 β) led to an increase of Oe-17 β of 267% compared to the preceding control period. $PGF_{2\alpha}$ was elevated by 463 %. Infusion of oestrone sulfate led to increased concentrations of oestrone sulfate (97%), Oe-17 β (53%) and $PGF_{2\alpha}$ (146%), respectively. The intrauterine application of Oe-17 β also tended to induce the ovulation, as indicated by differences in progesterone and oestradiol-17 β patterns.

The effect of uterine prostaglandins on ovulation was investigated by the application of indomethacin with or without concomitant intrauterine infusion of $PGF_{2\alpha}$. The effect was monitored by profiles of progesterone,

Oe-17 β , LH and PGFM. Application of indomethacin, when compared to untreated controls, led to a significant slower increase of progesterone which could be significantly counteracted by PGF_{2 α} -infusion into the uterus.

Similarly indomethacin significantly increased the period between LH-peak and progesterone increase. Again PGF_{2 α} infusion partly normalized these criteria.

These results support the hypothesis that seminal oestrogens of the boar influence the ovulation by a release of prostaglandins by the uterus.

8. Literatur

Ali, S.A.; J.P. Mc Murtry; C.A. Bagnell, Bryant-Greenwood, G.D. (1986)

Immunocytochemical localization of relaxin in corpora lutea of sows throughout the estrous cycle

Biol. Reprod. 34, 139-143

Ainsworth, L.; Baker, R.D.; Armstrong, D.T. (1975)

Preovulatory changes in follicular fluid prostaglandin F levels in swine

Prostaglandins, 9, 915-924

Ainsworth, L.; Tsang, B.K.; Downey, B.R.; Baker, R.D.; Markus, G.J.; Armstrong, D.T. (1979)

Effects of indomethacin on ovulation and luteal function in gilts

Biol. Reprod., 21, 401-411

Ainsworth, L.; Tsang, B.K.; Downey, B.R.; Marcus, G.J.; Armstrong, D.T. (1980)

Interrelationships between follicular fluid steroid levels, gonadotropic stimuli and oocyte maturation during preovulatory development of porcine follicles

Biol. Reprod., 23, 621-627

Ainsworth, L.; Tsang, B.K.; Marcus, G.J.; Downey, B.R. (1984)

Prostaglandin production by dispersed granulosa and theca interna cells from porcine preovulatory follicles

Biol. Reprod., 31, 115-121

Andersson, A.M.; Einarsson, S. (1980)

Studies on the oestrus and ovarian activity during five successive oestrous cycles in gilts

Acta Vet. Scand., 21, 677-688

Andersson, A.M.; Einarssen, S.; Edqvist, L.E.; Lundeheim, N. (1984)

Endocrine pattern and external oestrous symptoms at second and fourth oestrus in gilts

Anim. Reprod. Sci., 6, 301-310

Armstrong, D.T.; Grinwich, D.L. (1972)

Blockade of spontaneous and LH-induced ovulation in rats by indomethacin, an inhibitor of prostaglandin biosynthesis

Prostaglandins, 1, 20-27

Armstrong, D.T.; Moon, Y.S.; Zamecnik, J. (1974)

Evidence for a role of ovarian prostaglandins in ovulation

In: Gonadotropins and Gonadal Function, 345-356 Ed. N.R.

Moudgal, Academic Press New York

Armstrong, D.T. (1981)

Prostaglandins and follicular functions

J. Reprod. Fert., 62, 283

Baird, D.T. (1984)

The ovary

In: Reproduction in mammals, Book 3: Hormonal control of reproduction, Eds.: Austin, C.R., Short, R.V., Cambridge

University Press, 91-114

Baker, R.D.; Degen, A.A. (1972)

Transport of live and dead boar spermatozoa

within the reproductive tract of gilts

J. Reprod. Fert., 28, 369-377

Baker, T.G. (1982)

Oogenesis and ovulation

In: Reproduction in mammals, Book 1: Germ cells and fertilization, Eds.: Austin, C.R., Short, R. V., Cambridge Uni-

versity Press 17-45

Bargmann, W. (1977)

Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen

Thieme Verlag Stuttgart 1977

Behrmann, H.R. (1979)

Prostaglandins in hypothalamo-pituitary and ovarian function

Ann. Rev. Physiol., 41, 685-700

Blandau, R.J.; Rumery, R.E. (1963)

Measurements of intrafollicular pressure in ovulatory and preovulatory follicles of the rat

Fert. Steril., 14, 330-341

Blatchley, F.R.; Donovan, B.T.; Horton, E.W.; Poyser, N.L. (1972)

The release of prostaglandins and progesterone into the utero-ovarian venous blood of guinea pigs during the oestrous cycle and following oestrogen treatment

J. Physiol., 223, 69-88

Blatchley, F. R.; Walker, F.M.M.; Poyser, N.L. (1975)

Progesterone, Prostaglandin $F_{2\alpha}$ and Oestradiol in the utero-ovarian venous plasma of non pregnant and early, unilaterally pregnant guinea-pigs

J. Endocrinol., 67, 225-229

Brandt, H.; Glodek, P. (1984)

Der Einfluß der künstlichen Besamung auf die Wurfgröße beim Schwein

Züchtungskunde 56, 27-35

Brinkley, H.J. (1981)

Endocrine signaling and female reproduction

Biol. Reprod. 24, 22-43

Burger, J.F. (1952)

Sex physiology of pigs

Onderstepoort J. Vet. Res. Suppl. 2, 3-218

Bygdeman, M. (1981)

Effects of prostaglandins on the genital tract

Acta Vet. Scand., Suppl. 77, 47-54

Caldwell, B.V.; Tillson, St. A.; Brock, W.H.; Speroff, L.
(1972)

The effects of exogenous progesterone and estradiol on
prostaglandin F levels in ovariectomized ewes

Prostaglandins, 1, 217-228

Chang, S.C.S.; Jones, J.D.; Elefson, R.D.; Ryan, R. (1976)

The porcine ovarian follicle: 1. Selected chemical analysis
of follicular fluid at different developmental stages

Biol. Reprod., 15, 321-328

Clark, J.R.; Brazier, St. G.; Wiginton, L.M.; Stevenson,
G.R.; Tribble, L.F. (1982)

Time of ovarian follicle selection during the porcine
estrous cycle

Theriogenology, Vol. 18, No. 6, 697-709

Claus, R.; Hoffmann, B. (1980)

Oestrogens, compared to other steroids of testicular
origin, in bloodplasma of boars

Acta Endocrinol., 94, 404-411

Claus, R.; Schopper, D.; Wagner, H.-G. (1983)

Seasonal effect on steroids in blood plasma and seminal
plasma of boars

J. Steroid Biochem., 19, 725-729

Claus, R.; Weiler, U. (1985)

Influence of light and photoperiodicity on pig prolificacy
J. Reprod. Fert. Suppl. 33, 185-197

Claus, R.; Schopper, D.; Hoang-Vu, C. (1985 a)

Contribution of individual compartments of the genital tract to oestrogen and testosterone concentrations in ejaculates of the boar

Acta endocrinol., 109, 281-288

Claus, R.; Schopper, D.; Wagner, H.-G.; Weiler, U. (1985 b)

Photoperiodic influences on reproduction of domestic boars
Zbl. Vet. Med. (A), 32, 86-109

Claus, R., Münster, E., Heinzmann, B. (1985c)

Development of a microtitreplate-Enzymeimmunoassay for progesterone determination in pig blood plasma and its validation and comparison to radioimmunological methods for progesterone determination

Zuchthyg. 20, 184-191

Claus, R.; Hoang-Vu, C.; Schopper, D.; Weiler, U. (1987a)

Seasonal variation of the ovarian function in unmated sows revealed by the measurement of progesterone and 17 β -oestradiol in peripheral bloodplasma

J. Vet. Med. (A) 34, 344-352

Claus, R.; Hoang-Vu, C.; Ellendorff, F.; Meyer, H.D.;

Schopper, D.; Weiler, U. (1987 b)

Seminal oestrogens in the boar; origin and function in the sow

J. Steroid Biochem. 27, 331-335

Claus, R.; Hoang-Vu., C.; Ellendorff, F.; Meyer, H.D., Gimenez, T. (1988)

Effects of boar seminal oestrogens on uterine contractions and prostaglandin release in the sow

Proc. 11th Int. Cong. Anim. Reprod., Dublin, in press

Claus, R. (1988)

Oestrogens of the boar: effects on male and female reproductive functions

J. Steroid Biochem., in press

Corner, G.W. (1921)

Cyclic changes in the ovaries and uterus of the sows and their relation to the mechanism of implantation

Contrib. Embryol., 13, 119-146

Corner, G.W. (1923)

Cyclic variation in uterine and tubal contraction wave

Am. J. Anat. 32, 345-351

Cort, N.; Kunavongkrit, A.; Kindahl, H.; Einarsson, S. (1984)

The effect of a long-acting carba analogue of oxytocin on prostaglandin $F_{2\alpha}$ metabolite levels during the oestrous cycle in swine

Zbl. Vet. Med. A., 31, 489-498

Corteel J.M., Signoret J.P., du Mesnil du Buisson, F., (1964)

Variations saisonnières de la reproduction de la truie et facteurs favorisant l'anoestrus temporaire Proc. 5th Int. Cong. Anim. Reprod., Trento 3, 536-540

Daguet, M.-C. (1979)

Increase of follicle cell LH binding and changes in the LH level of follicular fluid during the preovulatory period in the sow

Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys., 19 (6), 1655-1667

Del Campo, C.H.; Ginther, O.J. (1973)

Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effect of the uterus: horses, sheep and swine

Am. J. Vet. Res., Vol. 34, No. 3, 305-316

Downey, B. R.; Ainsworth, L. (1980)

Reversal of indomethacin blockade of ovulation in gilts by prostaglandins

Prostaglandins, 19, 17-22

Du Mesnil du Buisson, F., Dauzier, L. (1955)

La remontee des spermatozoides du verrat dans le tractus genitale de la truie en oestrus

CR Acad. Sci. Biol. 149, 76-79

Dziuk, P.J.; Polge, C.; Rowson, L.E. (1964)

Intra-uterine migration and mixing of embryo in swine following egg transfer

J. Anim. Sci. 23, 73-42

Dziuk, P.J. (1970)

Estimation of optimum time for insemination of gilts and ewes by double-mating at certain time relative to ovulation

J. Reprod. Fert., 22, 277-282

Dziuk, P.J. (1977)

Reproduction in pigs

In: Reproduction in domestic animals

Eds. H.H. Cole & P.T. Cupps

Academic Press, pp. 455-474

Eiler, H.; Nalbandov, A.V. (1977)

Sex steroids in follicular fluid and blood plasma during the estrous cycle of pigs

Endocrinology, 100, 331-338

Espey, L.L. (1970)

Effect of various substances on tensile strength of sow ovarian follicles

Am. J. Physiolog, Vol. 219, 230-233

Espey, L.L. (1974)

Ovarian proteolytic enzymes and ovulation

Biol. Reprod., 10, 216-235

Espey, L.L. (1980)

Ovulation as an inflammatory reaction-a hypothesis

Biol. Reprod., 22, 73-106

Evans, G.; Dobias, M.; King, G.J.; Armstrong, D.T. (1981)

Estrogen, androgen, and progesterone biosynthesis by theca and granulosa of preovulatory follicles in the pig

Biol. Reprod., 25, 673-682

Fabian, G. (1960)

Zum zyklischen Verhalten vornehmlich der Höhe des Endometriums beim Schwein

Zbl. Vet. Med. 178, 214-251

First, N.L.; Short, R.E.; Peters, f.B.; Stratmann F.W. (1968)

Transport and loss of boar spermatozoa in the reproductive tract of the sows

J. Anim. Sci., 27, 1037-1040

Foxcroft, G.R., Van de Wiel, D.F.M. (1982)

Endocrine control of the oestrous cycle

In: Control of pig reproduction

Eds: Cole, D.J.A.; Foxcroft, G.R.

Butterworths, London, 161-177

Foxcroft, G.R.; Hunter, M.G. (1985)

Basic physiology of follicular maturation in the pig

J. Reprod. Fert. Suppl. 33, 1-19

Foxcroft, G.R. (1987)

Follicular dynamics and its endocrine control in the sow
In: Follicular growth and ovulation rate in farm animals
Eds: F.F. Roche, D. O' Callaghan
Martinus Nijhoff Publ., 191-205

Frank, M.; Bazer, F.W.; Thatcher, W.W.; Wilcox, C F. (1977)
A study of prostaglandin $F_{2\alpha}$ as the luteolysin in swine:
III. effects of estradiol valerate on prostaglandin F, pro-
gestin, estrone and estradiol concentrations in the utero-
ovarian vein of nonpregnant gilts
Prostaglandins, 14 (6), 1183-1197

Gimeno, M.F.; Franchi, A.M.; Sterin-Speziale, N.B.,
Gonzalez, E.T.; Speziale, E.H.; Gimeno, A.L. (1985)
Sow (sus scrofa) follicular fluid: prostaglandin content and
effect on the motility of isolated oviducts
Prostaglandins, 20 (5) 831-845

Gleeson, A.R.; Thorburn, G.D. (1973)
Plasma progesterone and prostaglandin F concentrations in
the cyclic sow
J. Reprod. Fert., 32, 343-344

Gleeson, A.R. (1974)
Luteal function in the cyclic sow after infusion of prosta-
glandin $F_{2\alpha}$ through a uterine vein
J. Reprod. Fert., 36, 487-488

Gleeson, A.R.; Thorburn, G.D.; Cox, R.J. (1974)
Prostaglandin $F_{2\alpha}$ concentrations in the uteroovarian venous
plasma of the sow during the late luteal phase of the
oestrous cycle
Prostaglandins, 5, 521-529

- Guttmacher, M.S.; Guttmacher, A.F. (1921)
Morphological and physiological studies of the musculature,
of the mature Graafian follicle in the sow
John Hopkins Hosp. Bull., 32, 394-399
- Ham, E.A.; Cirillo, V.J.; Zanetti, M.E.; Kuehl, Jr., F.A.
(1975)
Estrogen - directed synthesis of specific prostaglandins in
uterus
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Vol. 72, No 4, 1420-1424
- Hansel, W.; Convey, E.M. (1983)
Physiology of the estrous cycle
J. Anim. Sci., 57 (Suppl. 2), 404-424
- Henricks, D.M.; Guthrie, H.D.; Handlin, D.L. (1972)
Plasma estrogen, progesterone and luteinizing hormone levels
during the estrous cycle in pigs
Biol. Reprod., 6, 210-218
- Hoang-Vu, C. (1987)
Elektrische Aktivität des Myometriums beim Schwein während
des Zyklus und ihre Beeinflussung durch Infusion von Östrogenen
in das Uteruslumen am Tag der Rausche
Dissertation, Institut für Tierhaltung u. Tierzüchtung
Fachgebiet Tierhaltung, Universität Hohenheim
- Hunter, R.H.F.; Dziuk, P. (1968)
Sperm penetration of pig eggs in relation to timing of
ovulation and insemination
J. Reprod. Fert., 15, 199-208
- Hunter, R.H.F. (1973)
Transport, migration and survival of spermatozoa in the
female genital tract: Species with intra-uterine
deposition of semen
In: Sperm transport, survival and fertility ability (Inserm
Colloquim No. 26) pp. 309-342

Hunter, R.H.F. (1974)

Chronical and cytological details of fertilization and early embryonic develeopment in the domestic pig (*Sus scrofa*)

Anat. Rec., 178, 169-186

Hunter, R.H.F.; Hall, F.P. (1974)

Capacitation of boar spermatozoa: Synergism between uterine and tubal environment

J. Exp. Zool. 188, 203-210

Hunter, R.H.F.; Poyser, N.L. (1982)

Uterine secretion of prostaglandin F in the anaesthetized pig during the oestrus cycle and early pregnancy

Reprod. Nutr. Devel., 22, 1013-1023

Hunter, R.H.F.; Poyser, N.L. (1985)

Ovarian follicular fluid concentrations of prostaglandin E, F and I during the preovulatory period in pigs

Reprod. Nutr. Develop., 25 (5), 909-917

Jellinck, P.H.; McNabb, T. (1977)

Metabolism of estradiol by uterine peroxidase: nature of the water-soluble products

Steroids, 29 (4), 525-537

Karsh, F.J. (1984)

The hypothalamus and anterior pituitary gland

In: Reproduction in mammals, Book 3: Hormonal control of reproduction, Eds.: Austin, C.R.; Short, R.V.; Cambridge University Press, 1-20

Kawai, Y.; Satoh, K.; Mitsuhashi, N.; Sakakibara, K.; Kinoshita, K.; Sakameto, S. (1980)

Prostaglandin and Ovulation

Folia Endocrinol. jap., 56, 1559-1573

Kelly, R.W. (1981)

Prostaglandin synthesis in the male and female reproductive tract

J. Reprod. Fert., 62, 293-304

Keye, J.D. (1923)

Periodic variation in spontaneous contraction in uterine muscle in relation to the oestrus cycle and early pregnancy

John Hopkins Hosp. Bull., 34, 60-63

Kindahl, H.; Lindell, J.-O.; Edqvist, L.-E. (1981)

Release of prostaglandin $F_{2\alpha}$ during the oestrous cycle

Acta Vet. Scand., Suppl. 77, 143-158

Kindahl, H. (1981)

Assay methods for prostaglandins

Acta Vet. Scand., Suppl. 77, 29-37

Kirsch, J.D.; Tilton, J.E.; Ziecik, A.; Weigl, R.; Schaffer, T.; Williams, G.L. (1985)

Effects of various mating stimuli on pituitary release of luteinizing hormone in the gilt

Domestic Animal Endocrinol., 2 (2), 99-104

Kotwica, J. (1980)

Mechanism of prostaglandin $F_{2\alpha}$ penetration from the horn of the uterus to the ovaries in pigs

J. Reprod. Fert., 59, 237-241

Krzymowski, T.; Kotwica, J.; Stefanczyk, S.; Czarnocki, J.; Debek, J. (1982)

A subovarian exchange mechanism for the counter-current transfer of ovarian steroid hormones in the pig

J. Reprod. Fert., 65, 457-465

Lands, W.E.M. (1979)

The biosynthesis and metabolism of prostaglandins

Ann. Rev. Physiol., 41, 633-652

Le Maire, W.J.; Marsh, J.M. (1975)

Interrelationships between prostaglandins, cyclic AMP and steroids in ovulation

J. Reprod. Fert., Suppl. 22, 53-74

Leidl, W. (1984)

Einführung in die künstliche Besamung der Haustiere, Teil I und II und Sterilität der männlichen Haustiere, aus dem Lehrstuhl für Physiologie der Fortpflanzung, insbesondere Andrologie und künstliche Besamung

Li, C.H.; Ramasharma, K. (1987)

Inhibin

Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 27, 1-21

Lisboa, B.P.; Sauer, H.-D. (1975)

Metabolism of oestradiol-17 β in the human endometrium

J. Steroid Biochem., 6, 1134-1136

Magness, R.R.; Christenson, R.K.; Ford, S.P. (1983)

Ovarian blood flow throughout the estrous cycle and early pregnancy in sows

Biol. Reprod., 28, 1090-1096

Mann, T.; Lutwak-Mann, C. (1981)

Male reproductive function and semen

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg

Mauleon, P.; Mariana, J.C. (1977)

Oogenesis and Folliculogenesis

In: Reproduction in domestic animals, Eds.: Cole, H.H.;

Cupps, P.T., Academic Press, 175-202

Michel, M. (1977)

Kompedium der Embryologie der Haustiere

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York

Moeliono, M.P.; Thatcher, W.W.; Bazer, F.W.; Frank, M.;

Owens, L.J.; Wilcox, C.J. (1977)

A study of prostaglandin $F_{2\alpha}$ as the luteolysin in swine: II. Characterization and comparison of prostaglandin F_2 , estrogens and progesterone concentrations in utero-ovarian vein plasma of nonpregnant and pregnant gilts
Prostaglandins, 14 (3), 543-555

Mumme, H. (1988)

Aufbau radioimmunologischer Meßverfahren zur Messung von Prostaglandinen

Diplomarbeit, Universität Hohenheim; Institut für Tierhaltung und Tierzüchtung, Fachgebiet Tierhaltung

Murray, F.A., Bazer, F.W.; Wallace, H.D.; Warnick, A.C. (1972)

Quantitative and qualitative variation in the secretion of protein by porcine uterus during estrous cycle
Biol. Reprod., 7, 314-320

Nickel, R.; Schummer, A.; Seiferle, E. (1982)

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere - Bd. II

Paul Parey Verlag, Berlin-Hamburg, 5. Auflage

Niswender, G.D.; Schwall, R.H.; Fitz, T.A.; Farin, C.E.; Sawyer, H.R. (1985)

Regulation of luteal function in domestic ruminants: New Concepts
Rec. Prog. Horm. Res. 41, 101-143

Nunez, Q.; Getty, R. (1970)

Blood vessels of the genitalia and accessory genital organs
in swine (*Sus scrofa domesticus*)

II. Veins

Iowa State J. Sci., 45, 299-317

O' Grady, J.P.; Caldwell, B.V.; Auletta, F.J.; Speroff, L.
(1972)

The effects of an inhibitor of prostaglandin synthesis
(indomethacin) on ovulation, pregnancy, and pseudopregnancy
in the rabbit

Prostaglandins, 1 (2), 97-105

Orczyk, G.P.; Behrmann, H.R. (1972)

Ovulation blockade by aspirin or indomethacin - in vivo
evidence for a role of prostaglandin in gonadotrophin
secretion

Prostaglandins, 1, 3-20

O' Shea, J.D. (1970)

An ultrastructural study of smooth muscle-like cells in the
theca externa of ovarian follicles in the rat

Anat. Rec., 167, 127-139

Oxenreider, S.L.; Mc Clure, R.C.; Day, B.N. (1965)

Arteries and Veins of the internal genitalia of female
swine

J. Reprod. Fert., 9, 19-27

Parrish, R.F.; Polakosky, K.L. (1979)

Partial characterization of a boar sperm protein, that
inhibits the conversation of proacrosin into acrosin

Fed. Proc., 38, Abstr. 832

Patek, C.E.; Watson, J. (1976)

Prostaglandin F and progesterone secretion by porcine
endometrium and corpus luteum in vitro

Prostaglandins, 12, 97-111

Pitkijanen, J.G. (1960)

The fate of spermatozoa in the uterus of the sow

Z. Obst. Biol., 21, 28-33

Polge, C.; Dziuk, P.J. (1970)

Time of cessation of the intrauterine migration of the pig embryos

J. Anim. Sci., 31, 565-566

Pomerantz, D.K., Ellendorff, F.;

Elsaesser F., König, A., Smidt, D. (1974)

Plasma LH changes in intact adult, castrated adult and pupertal male pigs following varying doses of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH)

Endocrinology, 94, 330-335

Poyser, N.L. (1971)

Production of prostaglandins by the guinea-pig uterus

J. Endocrinol., 54, 147-159

Reynolds, L.P.; Ford, S.P. (1984)

Contractility of the ovarian vascular bed during the oestrous cycle and early pregnancy in gilts

J. Reprod. Fert., 71, 56-71

Roberts, J.S.; Barcikowski, L.;

Wilson, L.; Skarnes, R.C.; Mc Cracken, J.A. (1975)

Hormonal and related factors affecting the release of prostaglandin $F_{2\alpha}$ from the uterus

J. Steroid Biochem., 6, 1091-1097

Rondell, P. (1970)

Follicular processis in ovulation

Fed. Proc., 29, 6, 1875-1894

Sander-Richter, H. (1986)

Untersuchungen zur Oxytocin-Sekretion bei männlichen Schwein

Diss. Univ. Göttingen

Shille, V.M.; Karlbom, J.G.; Einarsson, S.; Larsson, K.; Kindahl, H., Edqvist, L.-E. (1979)

Concentrations of progesterone and 15-Keto-13, 14-dihydro-prostaglandin F in peripheral plasma during the estrous cycle and early pregnancy

Zbl. Vet. Med. A., 26, 169-181

Signoret, J.P.; du Mesnil du Buisson, F. (1961)

Etude du compartement de la truie en oestrus

Proc. 4 th Int. Cong. Anim. Reprod., the Hague 2, 171-175

Signoret, J.P.; Du Mesnil du Buisson, F.; Mauleon, P. (1972)
Effect of mating on the onset and duration of ovulation in the sow

J. Reprod. Fert., 31, 327-330

Skjervold, H. (1975)

Comparison of litter size by use of natural and by artificial mating in pigs

Z. Tierzüchtg. Züchtgsbiol., 92, 252-259

Squire, G.D.; Bazer, F.W., Murray, F.A. (1972)

Electrophoretic pattern of porcine uterine protein secretion during the estrous cycle

Biol. Reprod., 7, 321-325

Stabenfeldt, G.H.; Akins, F.L.;

Ewing, L.L., Morrisette, M.C. (1969)

Peripheral plasma progesterone levels in pigs during the oestrous cycle

J. Reprod. Fert., 20, 443-449

Tillson, S.A.; Erb, R.E. (1967)

Progesterone concentration in peripheral blood plasma of the domestic sow prior to and during early pregnancy

J. Anim. Sci., 26, 1366-1368

Tillson, S.A.; Erb, R.E.; Niswender, G.D. (1970)

Comparison of LH and progesterone in urine of domestic sows during the estrous cycle and early pregnancy

J. Anim. Sci., 30, 795-805

Tsafriri, A.; Lindner, H.R.; Zor, U.; Lamprecht, S.A. (1972)
Physiological role of prostaglandins in the induction of ovulation

Prostaglandins, 2 (1), 1-10

Tsang, B.K.; Ainsworth, L.; Downey, B.R.; Armstrong, D.T. (1979)

Pre - ovulatory changes in cyclic AMP and prostaglandin concentrations in follicular fluid of gilts

Prostaglandins, 17, 141-147

Van de Wiel, D.F.M.; Kooops, J.E.W.; Vos, E.; Van Landeghem; A.A.J. (1981)

Periestrous and midluteal time courses of circulating LH, FSH, prolactin, estradiol-17 β and progesterone in the domestic pig

Biol. Reprod., 24, 223-233

Watson, J.; Wrigglesworth, P.M (1975)

Progesteron synthesis by pig corpus luteum tissue during superfusion

Biochem. J., 150, 301.

Wilson, L. (1983)

Effects of estradiol and progesterone on uterine prostaglandin levels in the pregnant rat

Prostaglandins, 26, 47-54

Yamada, Y.; Kawai, Y; Watanabe, S. (1984)

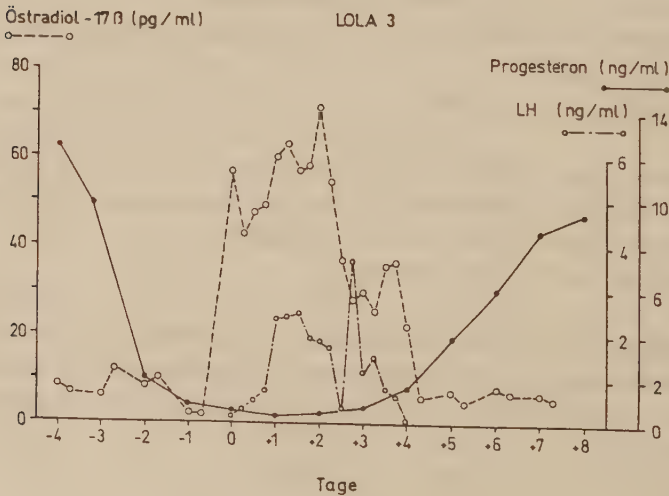
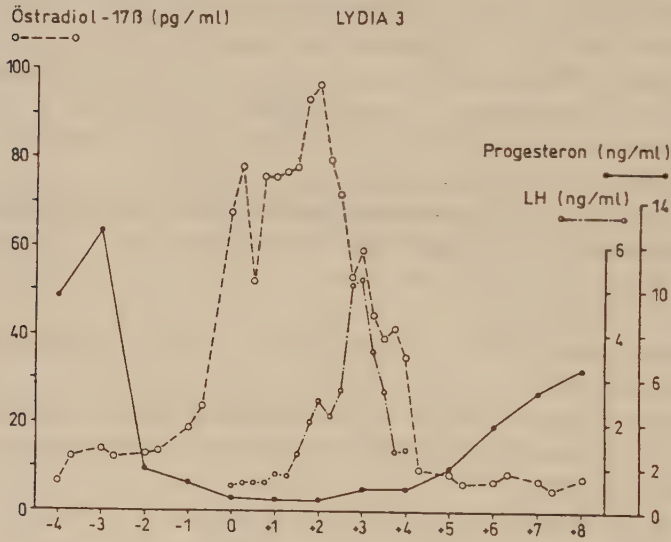
Changes in concentrations of prostaglandins and sex steroids around the time of induced ovulation in prepuberal gilts

Jpn. J. Vet. Sci. 46 (5), 677-685

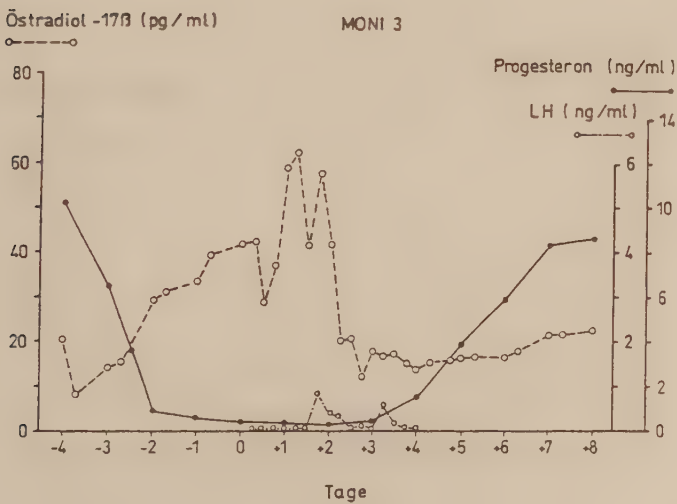
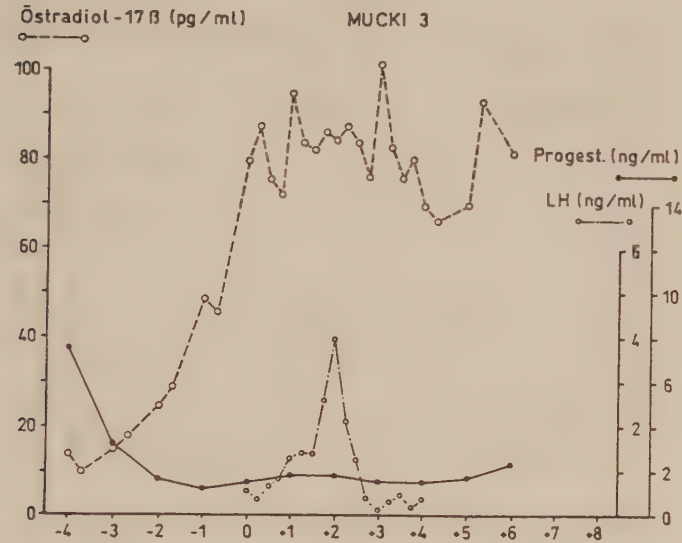
9. Anhang

Anhang 1

Peripherer Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf der einzelnen Tiere ohne Behandlung (Kontrolle)



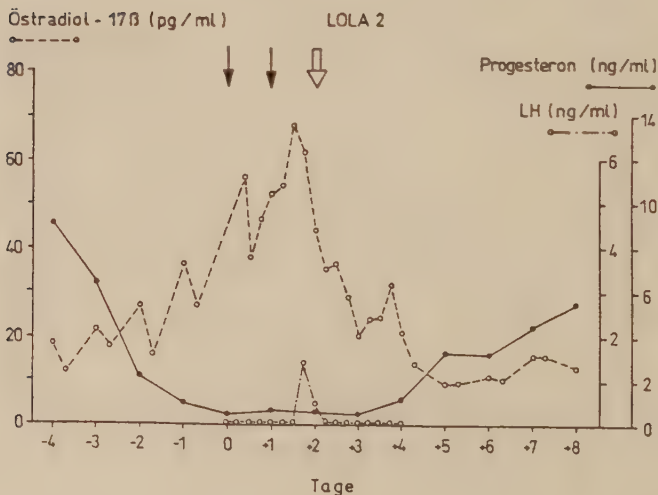
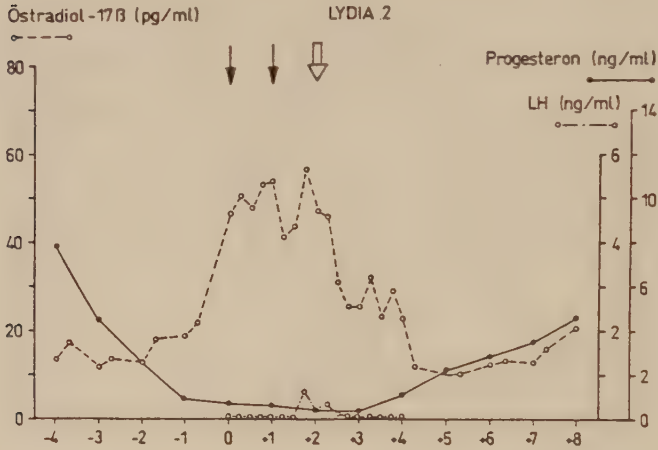
Peripherer Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf der einzelnen Tiere ohne Behandlung (Kontrolle)



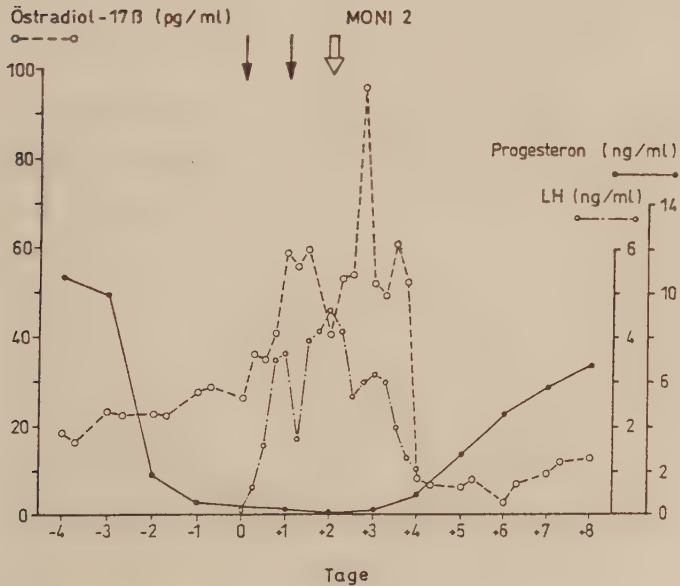
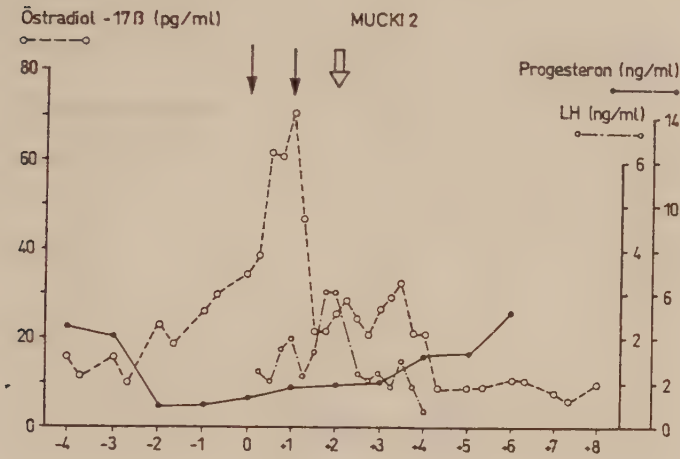
Anhang 2

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf der einzelnen Tiere bei Applikation von Indomethacin i.m. und NaCl i.u.

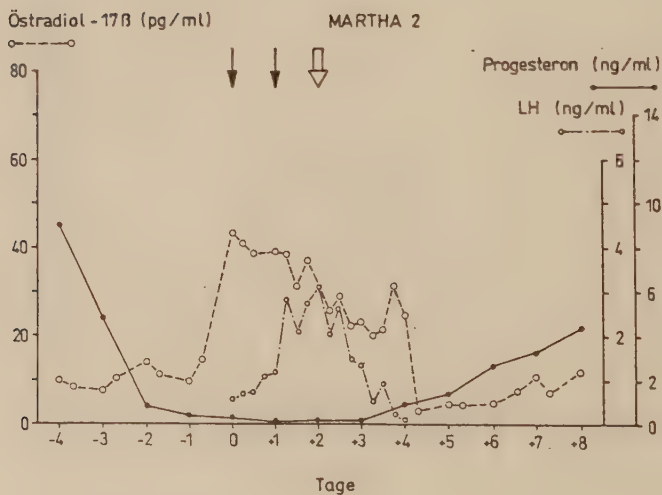
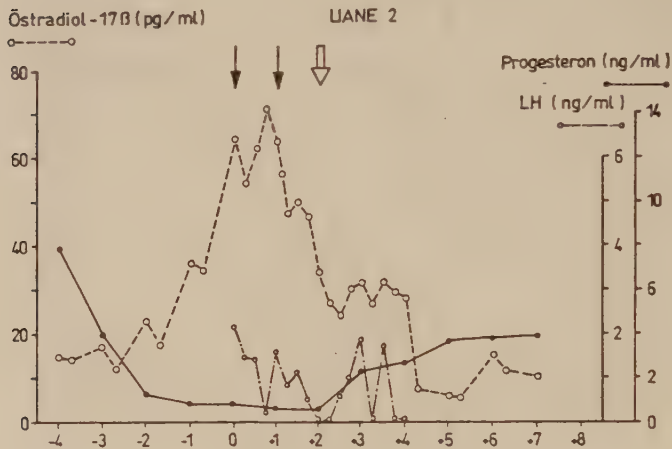
↓ : Indomethacin i.m. ↓ : Indomethacin i.m. + NaCl i.u.



Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf der einzelnen Tiere bei Applikation von Indomethacin i.m. und NaCl i.u.



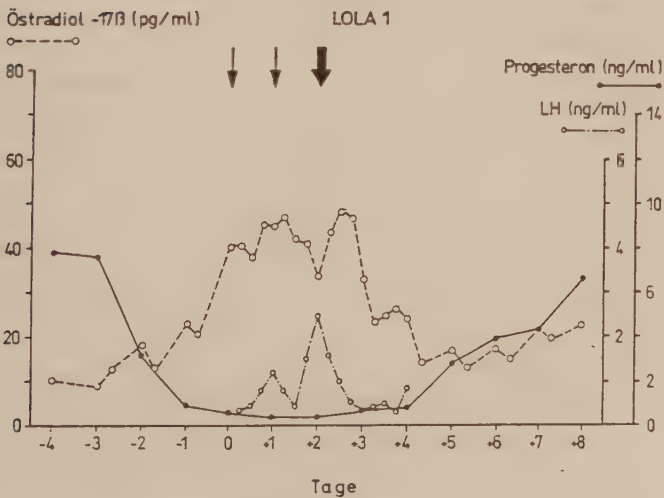
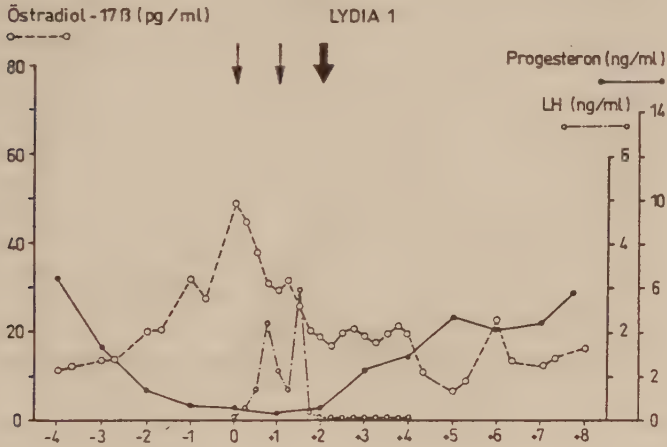
Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf der einzelnen Tiere bei Applikation von Indomethacin i.m. und NaCl i.u.



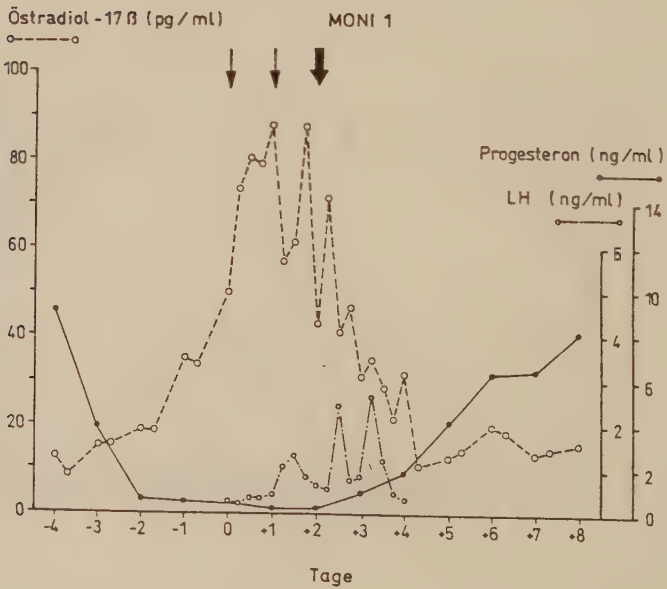
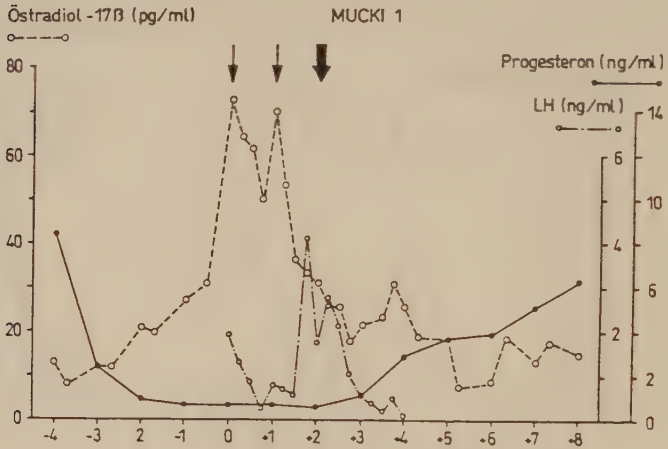
Anhang 3

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf der einzelnen Tiere bei Applikation von Indomethacin i.m. und PGF₂ α i.u.

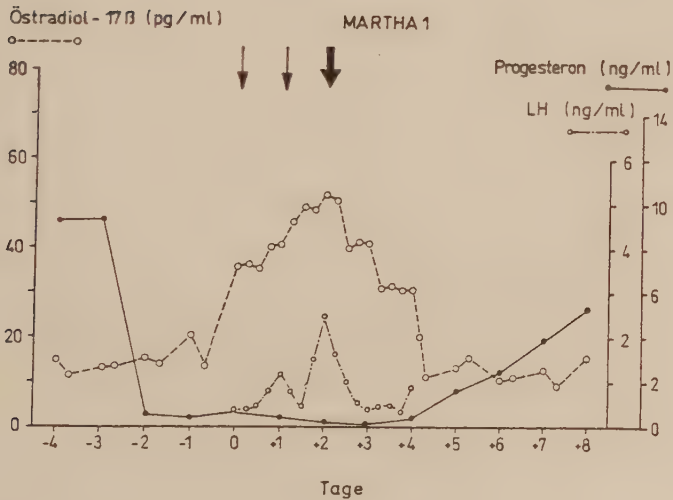
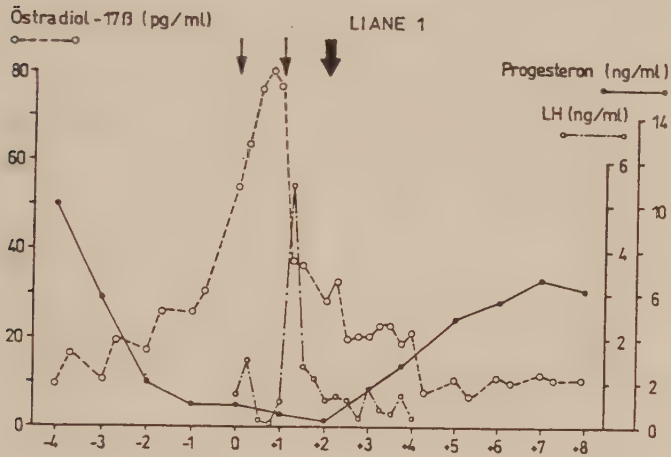
↓ : Indomethacin i.m. ↓ : Indomethacin i.m. + PGF₂ α i.u.



Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf der einzelnen Tiere bei Applikation von Indomethacin i.m. und PGF₂ α i.u.

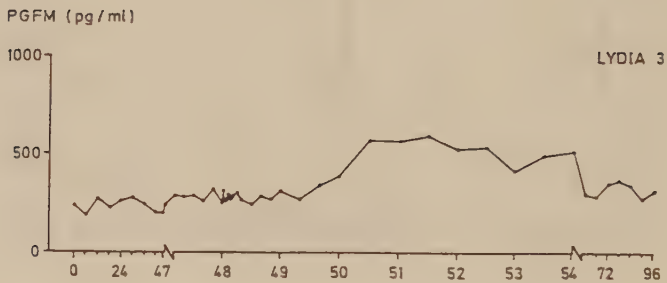


Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf der einzelnen Tiere bei Applikation von Indomethacin i.m. und PGF_{2 α} i.u.

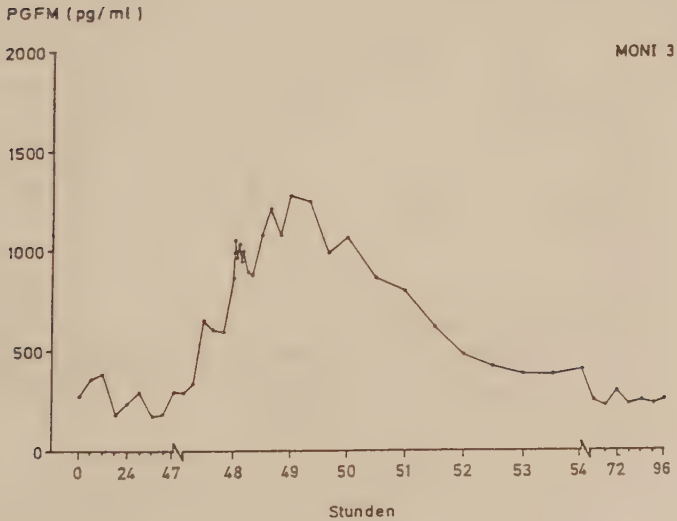
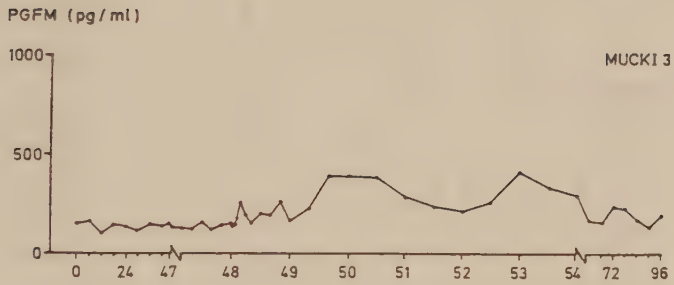


Anhang 4

PGFM-Konzentrationen in der V. jugularis ohne Behandlung
(Kontrolle)



PGFM-Konzentrationen in der V. jugularis ohne Behandlung
(Kontrolle)

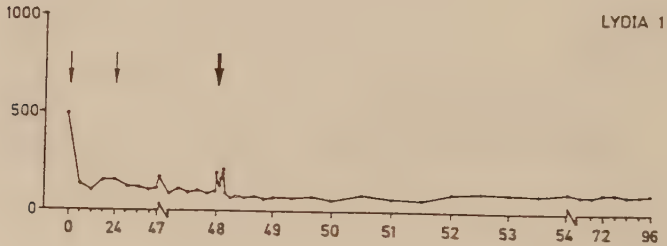


Anhang 5

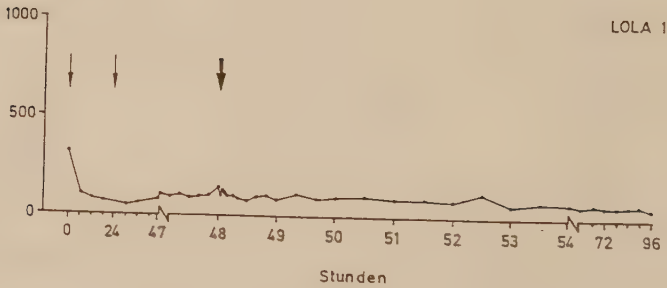
PGFM-Konzentrationen in der V. jugularis bei Applikation von Indomethacin i.m. und $\text{PGF}_{2\alpha}$ i.u.

↓ : Indomethacin i.m. ↓ : Indomethacin i.m. + $\text{PGF}_{2\alpha}$ i.u.

PGFM (pg/ml)

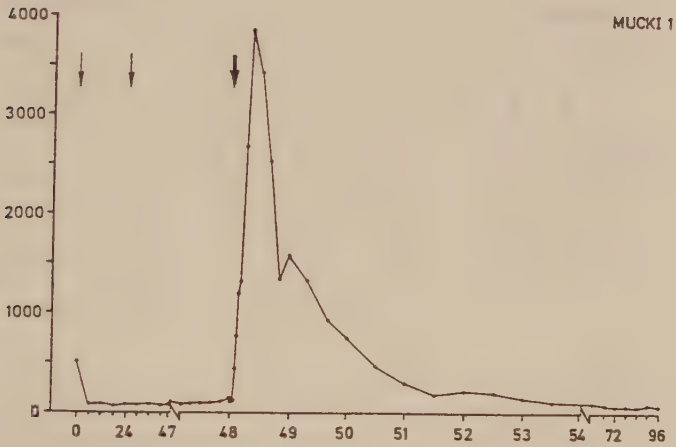


PGFM (ng/ml)

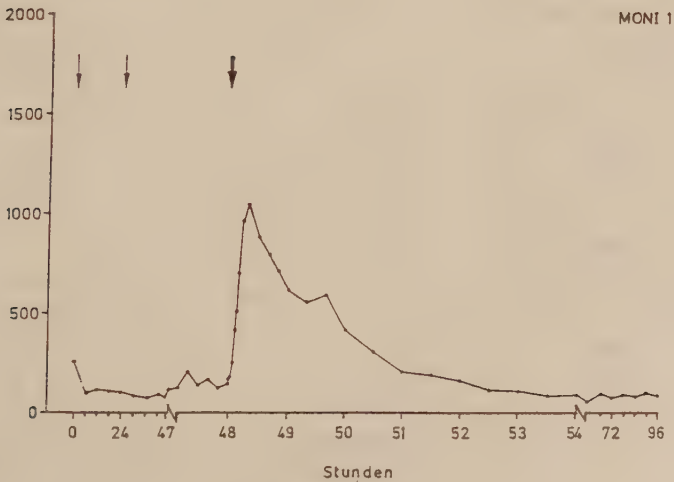


PGFM-Konzentrationen in der V. jugularis bei Applikation von Indomethacin i.m. und $\text{PGE}_{2\alpha}$ i.u.

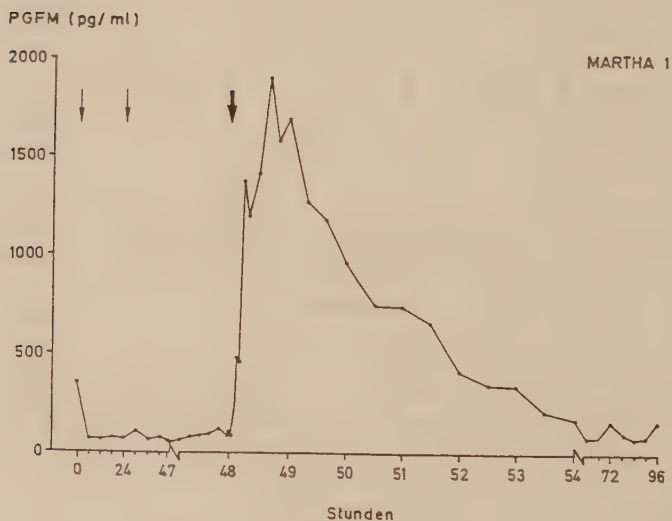
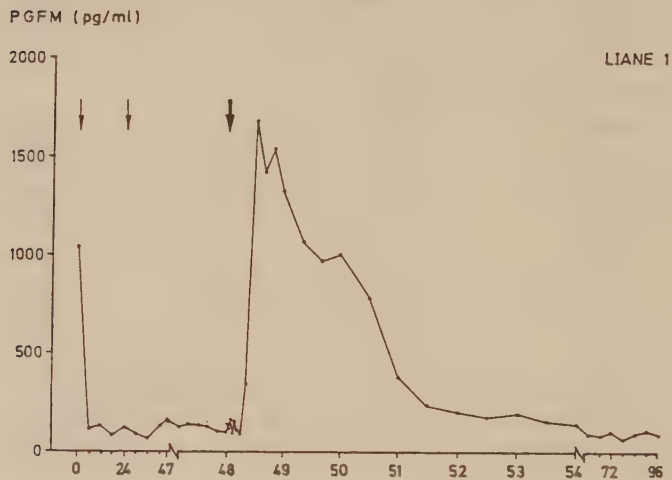
PGFM (pg/ml)



PGFM (pg/ml)

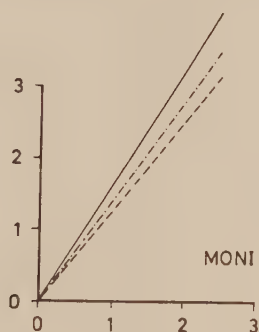
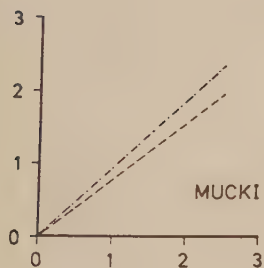
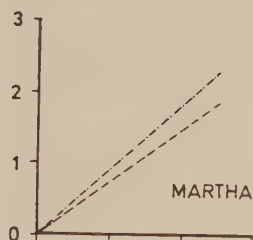
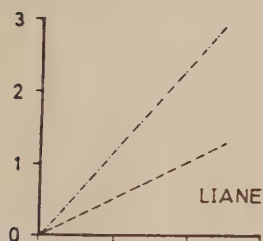
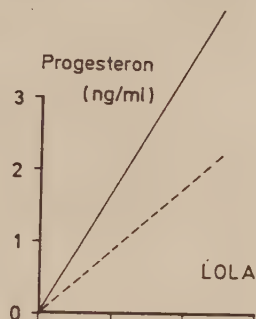
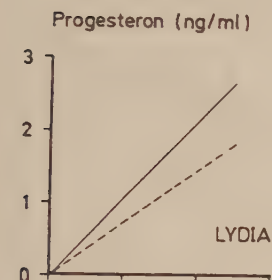


PGFM-Konzentrationen in der V. jugularis bei Applikation von Indomethacin i.m. und $\text{PGF}_{2\alpha}$ i.u.



Anhang 6

Steigungen der Regressionsgeraden des Progesteronanstiegs der einzelnen Tiere bei den Behandlungen bzw. ohne Behandlung



Tage

Tage

- Kontrolle
- - - Indo + $\text{PGF}_{2\alpha}$
- - - Indo + NaCl

Anhang 7

Regressionsgeraden ($y = bx + a$) und Korrelationskoeffizienten (r) der einzelnen Tiere bei verschiedenen Behandlungen

Tier	Indo + PGF _{2α}	Indo + NaCl	Kontrolle
Liane	$y = 1,16x - 0,56$ $r = 0,98$	$y = 0,52x + 0,93$ $r = 0,90$	
Mucki	$y = 0,98x - 0,36$ $r = 0,99$	$y = 0,78x + 0,79$ $r = 0,97$	
Martha	$y = 0,9x - 1,61$ $r = 0,96$	$y = 0,73x - 1,07$ $r = 0,98$	
Moni	$y = 1,4x - 1,63$ $r = 0,98$	$y = 1,25x - 2,04$ $r = 0,98$	$y = 1,61x - 2,31$ $r = 0,98$
Lola		$y = 0,87x - 0,83$ $r = 0,97$	$y = 1,69x - 2,37$ $r = 0,98$
Lydia		$y = 0,73x - 0,79$ $r = 0,98$	$y = 1,05x - 1,33$ $r = 0,96$

Anhang 8

Östradiol-17 β und PGE_{2 α} -Konzentrationen in der V. utero-ovarica vor und nach intra uteriner Östradiol-17 β -Infusion

Tier: Isolde

Behandlung: Östradiol-17 β

Zeit (Minuten)	PGE _{2α} (pg/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)
- 60	118	50,2
- 50	113	
- 40	114	
- 30	145	69,2
- 20	121	
- 10	124	121,1
0	155	
+ 1	196	
+ 2	300	245,0
+ 4	290	
+ 6	254	
+ 8	214	66,8
+ 10	182	
+ 15	512	141,5
+ 20	200	294,7
+ 25	226	
+ 30	244	
+ 35	257	
+ 40	319	
+ 45	333	
+ 50	436	17,1
+ 55	409	
+ 60	320	
+ 80	715	
+ 100	347	14,4
+ 120	225	
+ 150	230	16,1
+ 180	123	
+ 210	107	12,6
+ 240	196	
+ 270	140	9,4
+ 300	154	

Anhang 9

Periphere Progesteron- und Östradiol-17 β -Konzentrationen

Tier: Isolde

Behandlung: Östradiol-17 β i.u.

Zeit (Tag)	Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)
- 15	3,1	4,2
- 14	3,7	4,8
- 13	4,4	7,7
- 12	5,7	9,7
- 11	5,3	10,4
- 10	6,1	11,7
- 9	4,8	7,7
- 8	5,5	7,8
- 7	5,1	8,3
- 6	6,2	4,6
- 5	6,8	7,0
- 4	4,4	4,8
- 3	2,0	8,3
- 2	1,0	17,3
- 1	0,7	24,3
0	0,5	27,1
+ 1	0,7	19,5
+ 2	0,2	10,4
+ 3	1,3	12,0
+ 4	3,1	9,3
+ 5	4,5	5,6
+ 6	4,7	7,1
+ 7	7,2	7,3
+ 8	9,0	8,3
+ 9	6,8	10,3
+ 10	7,5	7,8
+ 11	7,7	6,1
+ 12	11,2	5,4
+ 13	9,6	5,7
+ 14	10,4	7,1
+ 15	9,4	8,6
+ 16	1,1	11,4
+ 17	0,6	15,6
+ 18	0,3	22,2
+ 19	0,3	19,3
+ 20	0,2	30,3
+ 21	0,3	34,0
+ 22	0,1	18,8
+ 23	0,6	15,4
+ 24	2,2	8,1
+ 25	5,2	6,3

Anhang 10

Östradiol-17 β und PGF_{2 α} -Konzentrationen in der V. utero-
ovarica vor und nach intra uteriner Östron-Sulfat-Infusion

Tier: Martha

Behandlung: Östron-Sulfat

Zeit (Minuten)	PGF _{2α} (pg/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	Östron-Sulfat (pg/ml)
- 60	119	185,7	123,2
- 50	136		
- 40	156		
- 30	246	193,4	128,5
- 20	100		
- 10	132	164,6	123,2
0	176		
+ 1	375		
+ 2	282	205,7	222,9
+ 4	197		
+ 6	185		
+ 8	149	225,4	150,4
+ 10	210		
+ 15	227	230,5	166,5
+ 20	207	277,6	171,2
+ 25			
+ 30	122		
+ 35	143		
+ 40	190		
+ 45	152		
+ 50	206	101,8	136,7
+ 55	149		
+ 60	88		
+ 80	137		
+ 100	149	194,7	246,6
+ 120	213		
+ 150	132	129,5	179,1
+ 180	163		
+ 210	198	124,4	190,2
+ 240	182		
+ 270	190	99,4	193,0
+ 300	222		

Anhang 11

Periphere Progesteron- und Östradiol-17 β -Konzentrationen

Tier: Martha

Behandlung: Östron-Sulfat i.u.

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)
- 5	8:00	7,3	15,6
	15:00		11,6
- 4	8:00	7,5	9,3
	15:00		12,4
- 3	8:00	2,0	15,4
	15:00		16,4
- 2	8:00	0,5	12,7
	15:00		19,1
- 1	8:00	0,2	21,1
	15:00		16,9
0	8:00	0,2	35,9
	15:00		33,5
+ 1	8:00	0,2	36,4
	15:00		45,0
+ 2	8:00	0,1	52,4
	15:00		31,4
+ 3	8:00	0,2	11,6
	15:00		9,2
+ 4	8:00	1,1	10,5
	15:00		11,6
+ 5	8:00	3,1	12,3
	15:00		12,4

Anhang 12

Östradiol-17 β und PGE $_{2\alpha}$ -Konzentrationen in der V. utero-ovarica vor und nach intra uteriner NaCl 0,9%-Infusion

Tier: Karina

Behandlung: NaCl i.u.

Zeit (Minuten)	PGF $_{2\alpha}$ (pg/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)
- 60	1181	179,7
- 50	855	
- 40	1262	
- 30	1401	216,1
- 20	1265	
- 10	922	231,1
0	663	
+ 1	611	
+ 2	1076	252,3
+ 4	932	
+ 6	979	
+ 8	919	79,1
+ 10	940	
+ 15	1545	
+ 20	607	
+ 25	865	
+ 30	861	
+ 35	838	
+ 40	1010	
+ 45	2225	
+ 50	1708	121,9
+ 55	3289	
+ 60	1241	
+ 80	831	
+ 100	637	299,8
+ 120	397	
+ 150	274	182,6
+ 180	167	
+ 210	116	179,6
+ 240	103	
+ 270	185	195,7
+ 300	144	

Anhang 13

Periphere Progesteron- und Östradiol-17 β -Konzentrationen

Tier: Karina

Behandlung: NaCl i.u.

Zeit (Tag/Uhrzeit)	Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)
- 16 8:00	0,4	6,0
- 15 8:00	1,6	4,0
- 14 8:00	3,0	1,1
- 13 8:00	3,4	1,3
- 12 8:00	4,3	2,9
- 11 8:00	5,3	3,4
- 10 8:00	4,8	6,5
- 9 8:00	6,3	5,4
- 8 8:00	4,8	11,1
- 7 8:00	4,6	7,0
- 6 8:00	4,5	6,1
- 5 8:00	5,1	7,7
- 4 8:00	5,4	7,4
- 3 8:00	3,2	4,3
- 2 15:00		8,9
- 2 8:00	0,7	23,6
- 1 15:00		15,4
- 1 8:00	0,5	17,9
0 15:00		15,6
0 8:00	0,5	28,4
0 15:00		18,5
+ 1 8:00	0,5	31,8
+ 1 15:00		38,2
+ 2 8:00	0,5	34,3
+ 2 15:00		30,8
+ 3 8:00	3,3	21,6
+ 3 15:00		18,7
+ 4 8:00	2,5	16,4
+ 4 15:00		5,3
+ 5 8:00	7,5	13,0
+ 5 15:00		0,4
+ 6 8:00	4,7	5,6
+ 7 8:00	5,3	4,2
+ 8 8:00	5,4	7,8
+ 9 8:00	5,6	4,0
+ 10 8:00	7,2	4,1

Anhang 14

Progesteron-Östradiol-17 β - und LH-Verlauf ohne Behandlung
(Kontrolle)

Tier: Lydia

Behandlung: -

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	9,7	6,6	
	15:00		12,2	
- 3	8:00	12,7	13,8	
	15:00		12,1	
- 2	8:00	1,9	13,0	
	15:00		13,8	
- 1	8:00	1,3	18,9	
	15:00		23,7	
0	8:00	0,6	67,7	0,57
	14:00		77,9	0,65
	20:00		51,9	0,66
	2:00		75,7	0,60
+ 1	8:00	0,5	75,4	0,85
	14:00		76,7	0,78
	20:00		77,7	1,29
	2:00		93,0	1,97
+ 2	8:00	0,5	96,5	2,50
	14:00		79,6	2,14
	20:00		71,3	2,73
	2:00		52,7	5,11
+ 3	8:00	1,0	59,0	5,23
	14:00		44,4	3,63
	20:00		39,0	2,74
	2:00		41,4	1,36
+ 4	8:00	1,0	34,9	1,39
	15:00		9,6	
+ 5	8:00	1,9	8,7	
	15:00		6,5	
+ 6	8:00	3,9	6,9	
	15:00		8,7	
+ 7	8:00	5,4	7,1	
	15:00		5,1	
+ 8	8:00	6,4	7,6	
	15:00		6,9	

Progesteron-Östradiol-17 β - und LH-Verlauf ohne Behandlung
(Kontrolle)

Tier: Lola

Behandlung: -

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	12,5	8,4	
	15:00		6,6	
- 3	8:00	9,9	6,0	
	15:00		12,3	
- 2	8:00	2,0	8,3	
	15:00		9,9	
- 1	8:00	0,8	1,8	
	15:00		1,5	
0	8:00	0,5	57,0	0,09
	14:00		42,7	0,00
	20:00		47,6	0,49
	2:00		49,2	0,72
+ 1	8:00	0,3	60,0	2,38
	14:00		62,8	2,40
	20:00		56,9	2,47
	2:00		57,7	1,90
+ 2	8:00	0,4	71,6	1,84
	14:00		54,3	1,68
	20:00		36,6	0,25
	2:00		27,9	3,68
+ 3	8:00	0,7	29,6	1,13
	14:00		25,4	1,54
	20:00		35,4	0,78
	2:00		36,4	0,6
+ 4	8:00	1,6	22,2	0,09
	15:00		1,5	
+ 5	8:00	3,9	5,6	
	15:00		7,3	
+ 6	8:00	6,0	4,7	
	15:00		8,0	
+ 7	8:00	8,6	6,5	
	15:00		6,6	
+ 8	8:00	9,4	5,1	
	15:00			

Progesteron-Östradiol-17 β - und LH-Verlauf ohne Behandlung
(Kontrolle)

Tier: Mucki

Behandlung: -

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	7,5	13,8	
	15:00		9,7	
- 3	8:00	3,3	14,6	
	15:00		17,7	
- 2	8:00	1,6	24,6	
	15:00		28,6	
- 1	8:00	1,2	48,6	
	15:00		45,6	
0	8:00	1,5	79,7	0,55
	14:00		87,5	0,37
	20:00		75,4	0,66
	2:00		72,1	0,8
+ 1	8:00	1,8	94,8	1,32
	14:00		83,7	1,40
	20:00		81,9	1,35
	2:00		86,0	2,55
+ 2	8:00	1,8	84,2	3,97
	14:00		87,3	2,10
	20:00		83,5	1,24
	2:00		75,7	0,37
+ 3	8:00	1,5	101,5	0,1
	14:00		82,6	0,6
	20:00		75,5	0,47
	2:00		80,2	0,17
+ 4	8:00	1,5	69,6	0,37
	15:00		66,0	
+ 5	8:00	1,7	69,7	
	15:00		93,4	
+ 6	8:00	2,3	81,3	
	15:00			
+ 7	8:00			
	15:00			
+ 8	8:00			
	15:00			

Progesteron-Östradiol-17 β - und LH-Verlauf ohne Behandlung
(Kontrolle)

Tier: Moni

Behandlung: -

Zeit (Tag/Uhrzeit)	Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4 8:00	10,2	20,6	
15:00		8,0	
- 3 8:00	6,5	14,2	
15:00		15,2	
- 2 8:00	0,9	29,4	
15:00		31,2	
- 1 8:00	0,6	33,5	
15:00		39,2	
0 8:00	0,4	41,6	0,02
14:00		42,3	0,02
20:00		28,5	0,02
2:00		36,9	0,02
+ 1 8:00	0,3	58,8	0,02
14:00		62,4	0,02
20:00		41,4	0,08
2:00		57,5	0,84
+ 2 8:00	0,3	41,5	0,38
14:00		20,0	0,33
20:00		20,8	0,02
2:00		12,0	0,15
+ 3 8:00	0,4	17,8	0,02
14:00		16,8	0,55
20:00		17,2	0,19
2:00		15,2	0,02
+ 4 8:00	1,5	13,8	0,02
15:00		15,4	
+ 5 8:00	3,9	16,3	
15:00		16,7	
+ 6 8:00	5,9	16,8	
15:00		18,0	
+ 7 8:00	8,3	21,8	
15:00		21,9	
+ 8 8:00	8,6	22,9	
15:00		22,8	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und NaCl i.u.

Tier: Lydia

Behandlung: Indomethacin/NaCl

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	7,8	13,3	
	15:00		17,4	
- 3	8:00	4,5	11,7	
	15:00		13,6	
- 2	8:00	2,6	12,7	
	15:00		18,1	
- 1	8:00	0,9	18,8	
	15:00		21,7	
- 0	8:00	1,1	46,6	0,02
	14:00		50,7	0,02
	20:00		48,0	0,02
	2:00		53,0	0,02
+ 1	8:00	0,7	54,1	0,02
	14:00		41,1	0,02
	20:00		43,5	0,02
	2:00		56,6	0,64
+ 2	8:00	0,6	47,2	0,24
	14:00		46,0	0,38
	20:00		31,0	0,16
	2:00		25,2	0,02
+ 3	8:00	0,4	25,4	0,02
	14:00		32,4	0,02
	20:00		23,2	0,02
	2:00		29,2	0,02
+ 4	8:00	0,4	22,7	0,02
	15:00		11,7	
+ 5	8:00	2,2	10,1	
	15:00		10,2	
+ 6	8:00	2,8	12,3	
	15:00		13,1	
+ 7	8:00	3,5	12,6	
	15:00		16,1	
+ 8	8:00	4,6	20,7	
	15:00		15,5	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und NaCl i.u.

Tier: Lola

Behandlung: Indomethacin/NaCl

Zeit (Tag/Uhrzeit)	Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4 8:00	9,1	18,5	
15:00		12,2	
- 3 8:00	6,4	21,8	
15:00		17,8	
- 2 8:00	2,2	27,2	
15:00		16,0	
- 1 8:00	1,0	36,6	
15:00		27,0	
0 8:00	0,5		
14:00		56,1	0,02
20:00		37,8	0,02
2:00		46,8	0,02
+ 1 8:00	0,7	52,3	0,02
14:00		54,0	0,02
20:00		67,8	0,02
2:00		61,6	1,39
+ 2 8:00	0,6	44,4	0,47
14:00		35,1	0,02
20:00		36,5	0,02
2:00		28,8	0,02
+ 3 8:00	0,5	20,2	0,02
14:00		24,0	0,02
20:00		24,2	0,02
2:00		31,9	0,02
+ 4 8:00	1,2	20,8	0,02
15:00		13,9	
+ 5 8:00	3,3	9,2	
15:00		9,7	
+ 6 8:00	3,2	11,0	
15:00		10,3	
+ 7 8:00	4,5	15,6	
15:00		15,8	
+ 8 8:00	5,5	12,8	
15:00		15,4	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und NaCl i.u.

Tier: Mucki

Behandlung: Indomethacin/NaCl

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	4,5	16,0	
	15:00		11,0	
- 3	8:00	4,1	15,8	
	15:00		9,5	
- 2	8:00	0,9	23,4	
	15:00		18,2	
- 1	8:00	1,0	25,8	
	15:00		29,7	
0	8:00	1,3	34,3	
	14:00		38,6	1,27
	20:00		62,0	1,01
	2:00		60,7	1,74
+ 1	8:00	1,8	71,0	2,02
	14:00		47,1	1,16
	20:00		21,5	1,68
	2:00		21,6	3,06
+ 2	8:00	1,9	25,7	3,05
	14:00		28,6	0,01
	20:00		24,1	1,20
	2:00		20,7	1,05
+ 3	8:00	2,0	26,6	1,25
	14:00		29,4	0,89
	20:00		32,8	1,49
	2:00		20,7	0,93
+ 4	8:00	3,2	21,1	0,37
	15:00		8,4	
+ 5	8:00	3,3	8,9	
	15:00		9,1	
+ 6	8:00	5,2	10,8	
	15:00		10,6	
+ 7	8:00	6,1	7,9	
	15:00		5,7	
+ 8	8:00	6,9	10,1	
	15:00		10,2	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und NaCl i.u.

Tier: Moni

Behandlung: Indomethacin/NaCl

Zeit (Tag/Uhrzeit)	Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4 8:00	10,7	18,5	
15:00		16,3	
- 3 8:00	9,9	23,2	
15:00		22,3	
- 2 8:00	1,8	22,8	
15:00		22,3	
- 1 8:00	0,6	27,7	
15:00		28,7	
0 8:00	0,4	26,0	0,14
14:00		36,0	0,64
20:00		24,8	1,55
2:00		40,8	3,47
+ 1 8:00	0,3	58,8	3,62
14:00		55,4	1,70
20:00		59,8	3,92
2:00		50,1	4,12
+ 2 8:00	0,0	40,3	4,59
14:00		53,0	4,10
20:00		53,8	2,62
2:00		95,6	2,96
+ 3 8:00	0,1	52,0	3,15
14:00		49,1	2,95
20:00		60,9	1,96
2:00		52,4	1,28
+ 4 8:00	0,9	8,3	1,01
15:00		6,9	
+ 5 8:00	2,7	6,5	
15:00		8,2	
+ 6 8:00	4,5	3,0	
15:00		7,2	
+ 7 8:00	5,7	9,6	
15:00		12,2	
+ 8 8:00	6,7	12,9	
15:00		8,8	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Konzentrationen bei
Behandlung mit Indomethacin i.m. und NaCl i.u.

Tier: Liane

Behandlung: Indomethacin/NaCl

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	7,8	14,5	
	15:00		13,9	
- 3	8:00	3,9	16,9	
	15:00		11,8	
- 2	8:00	1,2	22,6	
	15:00		17,2	
- 1	8:00	0,8	35,9	
	15:00		34,0	
- 0	8:00	0,8	64,6	2,16
	14:00		54,3	1,45
	20:00		62,0	1,43
	2:00		71,1	0,18
+ 1	8:00	0,6	63,4	1,60
	14:00		47,1	0,84
	20:00		50,0	1,15
	2:00		46,5	0,50
+ 2	8:00	0,6	33,9	0,02
	14:00		27,1	0,02
	20:00		24,3	0,6
	2:00		30,3	1,02
+ 3	8:00	2,3	31,6	1,98
	14:00		26,6	0,02
	20:00		31,8	1,73
	2:00		29,6	0,02
+ 4	8:00	2,7	28,1	0,02
	15:00		7,6	
+ 5	8:00	3,7	8,7	
	15:00		8,1	
+ 6	8:00	3,8	15,1	
	15:00		11,4	
+ 7	8:00	3,9	10,6	
	15:00			
+ 8	8:00			
	15:00			

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Verlauf bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und NaCl i.u.

Tier: Martha

Behandlung: Indomethacin/NaCl

Zeit (Tag/Uhrzeit)	Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4 8:00	9,0	9,9	
15:00		8,4	
- 3 8:00	4,8	7,6	
15:00		10,4	
- 2 8:00	0,8	14,1	
15:00		11,2	
- 1 8:00	0,4	9,8	
15:00		14,8	
0 8:00	0,3	43,2	0,55
14:00		40,7	0,68
20:00		38,6	0,7
2:00		27,1	1,14
+ 1 8:00	0,1	39,0	1,14
14:00		38,6	2,87
20:00		31,2	2,05
2:00		37,2	2,73
+ 2 8:00	0,2	31,7	3,13
14:00		25,5	2,03
20:00		29,2	2,69
2:00		22,2	1,46
+ 3 8:00	0,2	23,5	1,39
14:00		20,6	0,47
20:00		21,7	0,92
2:00		31,6	0,24
+ 4 8:00	0,9	24,7	0,09
15:00		3,2	
+ 5 8:00	1,4	4,7	
15:00		4,6	
+ 6 8:00	2,7	5,0	
15:00		7,7	
+ 7 8:00	3,3	11,1	
15:00		7,5	
+ 8 8:00	4,4	12,1	
15:00		9,9	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Konzentrationen bei
Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2 α} i.u.

Tier: Lydia

Behandlung: Indomethacin/PGF_{2 α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	6,4	11,2	
	15:00		12,1	
- 3	8:00	3,3	13,7	
	15:00		13,7	
- 2	8:00	1,4	20,2	
	15:00		20,3	
- 1	8:00	0,7	32,2	
	15:00		27,4	
0	8:00	0,6	48,9	0,02
	14:00		45,1	0,29
	20:00		38,1	0,72
	2:00		30,8	2,22
+ 1	8:00	0,4	29,2	1,13
	14:00		31,8	0,71
	20:00		25,4	2,96
	2:00		20,0	0,19
+ 2	8:00	0,6	19,0	0,02
	14:00		16,9	0,02
	20:00		19,9	0,02
	2:00		21,0	0,02
+ 3	8:00	2,3	19,2	0,02
	14:00		17,1	0,02
	20:00		19,8	0,02
	2:00		21,6	0,02
+ 4	8:00	2,9	19,9	0,02
	15:00	10,6		
+ 5	8:00	4,7	6,7	
	15:00		9,3	
+ 6	8:00	4,1	22,6	
	15:00		13,3	
+ 7	8:00	4,5	12,4	
	15:00		14,3	
+ 8	8:00	5,8	16,3	
	15:00		14,0	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Konzentrationen bei
Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2 α} i.u.

Tier: Lola

Behandlung: Indomethacin/PGF_{2 α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	7,8	10,0	
	15:00		9,9	
- 3	8:00	7,6	8,9	
	15:00		12,8	
- 2	8:00	3,2	18,3	
	15:00		12,6	
- 1	8:00	0,9	23,1	
	15:00		20,4	
- 0	8:00	0,6	40,4	0,35
	14:00		40,6	0,34
	20:00		37,7	0,45
	2:00		45,8	0,8
+ 1	8:00	0,4	44,7	1,19
	14:00		47,1	0,78
	20:00		41,6	0,4
	2:00		41,3	1,51
+ 2	8:00	0,4	33,2	2,47
	14:00		43,2	1,59
	20:00		49,2	0,99
	2:00		46,2	0,51
+ 3	8:00	0,7	33,3	0,36
	14:00		23,4	0,43
	20:00		24,7	0,51
	2:00		26,5	0,31
+ 4	8:00	0,8	24,2	0,85
	15:00		14,1	
+ 5	8:00	2,8	17,2	
	15:00		12,9	
+ 6	8:00	3,9	17,4	
	15:00		14,9	
+ 7	8:00	4,3	21,7	
	15:00		19,4	
+ 8	8:00	6,6	22,8	
	15:00		14,7	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Konzentrationen bei
Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2 α} i.u.

Tier: Mucki

Behandlung: Indomethacin-/PGF_{2 α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)	Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4 8:00	4,5	16,0	
15:00		11,0	
- 3 8:00	4,1	15,8	
15:00		9,5	
- 2 8:00	0,9	23,4	
15:00		18,2	
- 1 8:00	1,0	25,8	
15:00		29,7	
- 0 8:00	1,3	72,8	1,96
14:00		64,5	1,33
20:00		61,9	0,88
2:00		49,6	0,3
+ 1 8:00	1,8	69,7	0,83
14:00		53,3	0,69
20:00		36,4	0,56
2:00		33,1	4,13
+ 2 8:00	1,9	31,3	1,76
14:00		25,8	2,77
2:00		25,7	2,14
+ 3 8:00	2,0	21,8	0,51
14:00		22,0	0,4
20:00		23,2	0,21
2:00		31,0	0,51
+ 4 8:00	3,2	25,6	0,1
15:00		8,4	
+ 5 8:00	3,3	8,9	
15:00		9,1	
+ 6 8:00	5,2	10,8	
15:00		10,6	
+ 7 8:00	6,1	7,9	
15:00		5,7	
+ 8 8:00	6,9	10,1	
15:00		10,2	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Konzentrationen bei
Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2 α} i.u.

Tier: Moni

Behandlung: Indomethacin-/PGF_{2 α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	9,2	12,4	
	15:00		8,1	
- 3	8:00	3,9	15,0	
	15:00		15,4	
- 2	8:00	0,6	18,7	
	15:00		18,2	
- 1	8:00	0,5	34,8	
	15:00		33,4	
- 0	8:00	0,4	49,8	0,23
	14:00		73,3	0,17
	20:00		80,0	0,33
	2:00		78,6	0,31
+ 1	8:00	0,2	87,2	0,42
	14:00		56,5	1,06
	20:00		60,8	1,29
	2:00		87,4	0,79
+ 2	8:00	0,2	42,5	0,62
	14:00		71,3	0,52
	20:00		40,6	2,43
	2:00		46,5	0,74
+ 3	8:00	0,9	30,5	0,84
	14:00		34,8	2,67
	20:00		28,2	1,21
	2:00		21,1	0,45
+ 4	8:00	1,8	31,6	0,31
	15:00		10,5	
+ 5	8:00	4,1	12,6	
	15:00		14,0	
+ 6	8:00	6,3	19,5	
	15:00		18,4	
+ 7	8:00	6,4	13,2	
	15:00		14,3	
+ 8	8:00	8,1	15,8	
	15:00		14,5	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Konzentrationen bei
Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2 α} i.u.

Tier: Liane

Behandlung: Indomethacin/PGF_{2 α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	10,0	9,6	
	15:00		16,9	
- 3	8:00	5,8	10,4	
	15:00		20,1	
- 2	8:00	2,0	16,4	
	15:00		26,7	
- 1	8:00	1,0	25,7	
	15:00		30,5	
0	8:00	1,0	54,2	0,73
	14:00		64,1	1,54
	20:00		76,5	0,14
	2:00		80,3	0,07
+ 1	8:00	0,6	76,7	0,62
	14:00		37,0	5,45
	20:00		36,7	1,36
	2:00		32,5	1,09
+ 2	8:00	0,3	28,2	0,6
	14:00		33,8	0,71
	20:00		19,6	0,58
	2:00		20,6	0,19
+ 3	8:00	1,7	20,4	0,9
	14:00		23,4	0,41
	20:00		23,4	0,31
	2:00		18,8	0,68
+ 4	8:00	2,8	21,3	0,17
	15:00			
+ 5	8:00	4,9	10,6	
	15:00		6,1	
+ 6	8:00	5,6	11,6	
	15:00		9,5	
+ 7	8:00	6,7	12,0	
	15:00		10,4	
+ 8	8:00	6,2	10,7	
	15:00		13,8	

Progesteron-, Östradiol-17 β - und LH-Konzentrationen bei
Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2 α} i.u.

Tier: Martha

Behandlung: Indomethacin/PGF_{2 α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)		Progesteron (ng/ml)	Östradiol-17 β (pg/ml)	LH (ng/ml)
- 4	8:00	9,2	14,8	
	15:00		11,3	
- 3	8:00	9,3	12,9	
	15:00		13,3	
- 2	8:00	0,5	15,3	
	15:00		14,3	
- 1	8:00	0,4	20,4	
	15:00		13,3	
- 0	8:00	0,6	35,6	0,35
	14:00		36,1	0,34
	20:00		35,1	0,45
	2:00		40,0	0,8
+ 1	8:00	0,4	40,6	1,19
	14:00		45,6	0,78
	20:00		49,2	0,4
	2:00		48,2	1,51
+ 2	8:00	0,2	52,1	2,47
	14:00		50,5	1,59
	20:00		39,6	0,99
	2:00		41,2	0,51
+ 3	8:00	0,0	40,9	0,36
	14:00		30,8	0,43
	20:00		31,5	0,51
	2:00		30,6	0,31
+ 4	8:00	1,6	30,7	0,85
	15:00		11,0	
+ 5	8:00	2,5	13,0	
	15:00		15,5	
+ 6	8:00	3,9	10,4	
	15:00		11,1	
+ 7	8:00	5,3	12,6	
	15:00		9,1	
+ 8	8:00	5,5	15,5	
	15:00		15,9	

Anhang 17

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase ohne Behandlung (Kontrolle)

Tier: Lydia

Behandlung: -

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)
+ 0	8:00	237,4	+ 2	8:08	270,2
	14:00	187,2		8:10	291,8
	20:00	267,0		8:15	305,8
	2:00	228,0		8:20	266,6
+ 1	8:00	263,0		8:30	248,0
	14:00	281,6		8:40	292,2
	20:00	245,8		8:50	272,2
	2:00	205,8		9:00	315,0
	6:00	204,8		9:20	275,6
	7:00	249,0		9:40	347,2
	7:10	289,6		10:00	391,4
	7:20	283,2		10:30	570,8
	7:30	289,6		11:00	568,0
	7:40	261,8		11:30	595,2
	7:50	325,0		12:00	531,8
				12:30	537,0
+ 2	8:00	257,4		13:00	415,2
	8:01	313,6		13:30	497,6
	8:02	265,4		14:00	517,2
	8:04	267,4		20:00	298,2
	8:06	294,6		2:00	286,8
			+ 3	8:00	351,8
				14:00	367,6
				20:00	343,6
			+ 4	2:00	274,2
				8:00	313,0

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase ohne Behandlung (Kontrolle)

Tier: Lola

Behandlung: -

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)
0	8:00	207,8	+ 2	8:08	292,4
	14:00	218,7		8:10	272,4
	20:00	243,4		8:15	290,0
	2:00	280,6		8:20	310,4
+ 1	8:00	227,0		8:30	319,8
	14:00	172,2		8:40	339,2
	20:00	198,8		8:50	388,4
	2:00	191,0		9:00	402,2
	6:00	238,6		9:20	534,2
	7:00	227,2		9:40	686,2
	7:10	207,0		10:00	520,6
	7:20	170,4		10:30	517,0
	7:30	185,4		11:00	545,0
	7:40	220,6		11:30	423,2
	7:50	267,6		12:00	325,0
	8:00	305,0		12:30	191,8
+ 2	8:01	310,2		13:00	314,2
	8:02	248,6		13:30	362,8
	8:04	370,0		14:00	392,6
	8:06	316,0		20:00	254,8
				2:00	235,4
				8:00	243,4
				14:00	275,6
				20:00	162,4
				2:00	234,6
				8:00	278,2

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase ohne Behandlung (Kontrolle)

Tier: Mucki

Behandlung: -

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)
0	8:00	158,8	+ 2	8:10	259,0
	14:00	168,2		8:15	192,2
	20:00	105,0		8:20	158,0
	2:00	148,6		8:30	204,0
+ 1	8:00	139,2		8:40	198,0
	14:00	118,8		8:50	261,4
	20:00	149,8		9:00	167,6
	2:00	139,6		9:20	232,2
	6:00	151,6		9:40	393,8
	7:00	137,4		10:00	392,0
	7:10	129,6		10:30	385,8
	7:20	129,0		11:00	289,8
	7:30	161,6		11:30	242,2
	7:40	121,4		12:00	220,2
+ 2	7:50	148,8		12:30	263,6
	8:00	152,8		13:00	416,4
	8:01	140,0		13:30	339,6
	8:02	144,8		14:00	303,0
	8:04	149,4		20:00	166,2
	8:06	178,8		2:00	160,2
	8:08	233,4	+ 3	8:00	242,2
				14:00	230,4
				20:00	177,8
			+ 4	2:00	139,2
				8:00	194,8

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase ohne Behandlung (Kontrolle)

Tier: Moni

Behandlung: -

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)
0	8:00	272,8	+ 2	8:10	1000,2
	14:00	353,8		8:15	890,4
	20:00	385,8		8:20	876,0
	2:00	176,6		8:30	1075,4
+ 1	8:00	233,6		8:40	1211,8
	14:00	297,2		8:50	1073,2
	20:00	170,0		9:00	1276,4
	2:00	181,4		9:20	1251,4
	6:00	264,6		9:40	990,2
	7:00	291,4		10:00	1068,2
	7:10	287,4		10:30	860,2
	7:20	334,2		11:00	801,2
	7:30	650		11:30	615,2
	7:40	607,8		12:00	473,6
	7:50	592,4		12:30	419,0
+ 2	8:00	871,4		13:00	382,8
	8:01	990,2		13:30	380,8
	8:02	1057,6		14:00	406,4
	8:04	968,4		20:00	246,4
	8:06	1035,6		2:00	215,6
	8:08	943,2	+ 3	8:00	290,0
				14:00	228,8
				20:00	244,2
				2:00	232,2
			+ 4	8:00	250,2

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2α} i.u.

Tier: Lydia

Behandlung: PGF_{2α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)
0	8:00	488	+ 2	8:10	84,0
	14:00	133,2		8:15	68,0
	20:00	107,8		8:20	72,0
	2:00	155,8		8:30	68,0
+ 1	8:00	153,2		8:40	76,0
	14:00	123,8		8:50	58,0
	20:00	120,6		9:00	68,0
	2:00	104,6		9:20	115,6
	6:00	114,6		9:40	76,0
	7:00	170,4		10:00	56,0
	7:10	83,6		10:30	82,0
	7:20	117,0		11:00	66,0
	7:30	98,8		11:30	58,0
	7:40	104,8		12:00	90,0
	7:50	88,2		12:30	97,8
	7:50	88,2		13:00	96,0
+ 2	8:00	109,2		13:30	85,0
	8:01	198,0		14:00	100,2
	8:02	145,4		20:00	86,8
	8:04	134,6	+ 3	2:00	85,0
	8:06	168,0		8:00	99,2
	8:08	218,0		14:00	101,6
				20:00	86,2
			+ 4	2:00	88,2
				8:00	98,8

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und $\text{PGE}_{2\alpha}$ i.u.

Tier: Lola

Behandlung: $\text{PGE}_{2\alpha}$

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)
0	8:00	327,4	+ 2	8:15	100,4
	14:00	107,8		8:20	89,8
	20:00	81,4		8:30	80,8
	2:00	72,0		8:40	101,8
+ 1	8:00	60,0		8:50	103,2
	14:00	51,8		9:00	85,8
	20:00	63,8		9:20	111,4
	2:00	71,3		9:40	91,6
	6:00	81,8		10:00	99,6
	7:00	103,0		10:30	103,0
	7:10	97,8		11:00	94,6
	7:20	107,8		11:30	91,2
	7:30	91,4		12:00	84,6
	7:40	104,4		12:30	126,2
+ 2	7:50	101,0		13:00	61,8
	8:00	89,6		13:30	82,4
	8:01	143,0		14:00	73,6
	8:02	113,0		20:00	61,4
	8:04	129,0		2:00	68,8
	8:06	121,8	+ 3	8:00	62,6
	8:10	99,8		14:00	58,2
				20:00	63,0
			+ 4	2:00	67,6
				8:00	51,8

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2α} i.u.

Tier: Mucki

Behandlung: PGF_{2α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)
0	8:00	521,8	+ 2	8:15	2679,2
	14:00	80,2		8:20	3858,6
	20:00	96,6		8:30	3428,2
	2:00	66,2		8:40	2538,0
+ 1	8:00	83,8		8:50	1339,6
	14:00	81,0		9:00	1593,2
	20:00	87,4		9:20	1321,8
	2:00	70,8		9:40	931,0
	6:00	78,8		10:00	764,2
	7:00	97,0		10:30	471,2
	7:10	93,4		11:00	299,6
	7:20	100,2		11:30	189,2
	7:30	101,4		12:00	220,6
	7:40	106,6		12:30	205,2
	7:50	114,8		13:00	149,2
	7:50	114,8		13:30	116,4
+ 2	8:00	147,8		14:00	104,0
	8:01	113,6		20:00	102,6
	8:02	123,2		2:00	89,6
	8:04	457,4		8:00	69,0
	8:06	785,0		14:00	71,2
	8:08	1286,6		20:00	59,8
	8:10	1321,8		2:00	80,0
				8:00	77,2
			+ 3	8:00	69,0
				14:00	71,2
				20:00	59,8
				2:00	80,0
			+ 4	8:00	77,2

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF₂ α i.u.

Tier: Moni

Behandlung: PGF₂ α

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)
0	8:00	256,6	+ 2	8:08	515,6
	14:00	99,2		8:10	694,6
	20:00	115,2		8:15	961,8
	2:00	109,4		8:20	1047,2
+ 1	8:00	103,8		8:30	876,6
	14:00	85,2		8:40	792,0
	20:00	79,2		8:50	710,8
	2:00	91,2		9:00	618,2
	6:00	77,6		9:20	555,8
	7:00	116,2		9:40	592,4
	7:10	128,2		10:00	416,8
	7:20	204,4		10:30	307,8
	7:30	138,6		11:00	205,8
	7:40	165,6		11:30	190,6
+ 2	7:50	126,8		12:00	162,0
	8:00	145,0		12:30	116,6
	8:01	172,6		13:00	112,0
	8:02	181,2		13:30	84,4
	8:04	252,8		14:00	92,8
	8:06	410,2		20:00	55,8
				2:00	98,2
				8:00	75,6
			+ 3	14:00	90,8
				20:00	85,4
				2:00	99,6
				8:00	87,0
			+ 4		

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2α} i.u.

Tier: Liane

Behandlung: PGF_{2α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Zeit)		PGFM (pg/ml)
0	8:00	1046,0	+2	8:15	88,6
	14:00	113,0		8:20	339,6
	20:00	132,2		8:30	1674,8
	2:00	81,8		8:40	1417,2
+ 1	8:00	125,0		8:50	1542,0
	14:00	88,0		9:00	1314,4
	20:00	64,4		9:20	1065,2
	2:00	130,2		9:40	969,6
	6:00	162,4		10:00	1000,2
	7:00	151,0		10:30	785,6
	7:10	128,8		11:00	389,0
	7:20	139,2		11:30	237,2
	7:30	135,0		12:00	204,0
	7:40	126,2		12:30	180,0
+ 2	7:50	103,8		13:00	199,8
	8:00	100,8		13:30	158,4
	8:01	135,8		14:00	147,0
	8:02	128,4		20:00	95,4
	8:04	164,2		2:00	87,4
	8:06	87,4	+ 3	8:00	108,2
	8:08	158,0		14:00	65,2
	8:10	112,0		20:00	96,6
				2:00	106,8
			+ 4	8:00	90,6

PGFM-Konzentrationen von Tag 0 bis +4 einschließlich Intensivversuchsphase bei Behandlung mit Indomethacin i.m. und PGF_{2α} i.u.

Tier: Martha

Behandlung: PGF_{2α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)		PGFM (pg/ml)
0	8:00	347,6	+ 2	8:10	458,2
	14:00	65,0		8:15	1387,8
	20:00	64,8		8:20	1197,6
	2:00	75,6		8:30	1411,0
+ 1	8:00	65,8		8:40	1900,0
	14:00	110,0		8:50	1578,4
	20:00	65,8		9:00	1698,6
	2:00	79,6		9:20	1268,0
	6:00	60,4		9:40	1176,0
	7:00	51,4		10:00	962,4
	7:10	64,6		10:30	751,2
	7:20	80,4		11:00	747,2
	7:30	88,6		11:30	661,4
	7:40	95,6		12:00	413,0
+ 2	7:50	121,4		12:30	354,8
	8:00	90,8		13:00	347,2
	8:01	97,0		13:30	218,0
	8:02	90,8		14:00	181,2
	8:04	145,0		20:00	82,4
	8:06	237,2		2:00	85,0
	8:08	482,2	+ 3	8:00	165,4
				14:00	110,0
				20:00	83,4
			+ 4	2:00	91,4
				8:00	164,6

Anhang 19

Mittelwerte (n=4) der PGFM-Konzentrationen bei Behandlung mit Indomethacin und PGF_{2α}

Zeit (Tag/Uhrzeit)	PGFM (pg/ml)	SEM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)	PGFM (pg/ml)	SEM (pg/ml)
0 8:00	543	176,5	+ 2 8:15	1279,4	539,5
14:00	89,4	10,5	8:20	1610,8	772,0
20:00	102,2	14,5	8:30	1847,7	552,5
2:00	83,3	9,2	8:40	1661,8	370,0
+ 1 8:00	94,6	12,5	8:50	1292,7	201,0
14:00	91,0	6,5	9:00	1306,1	243,0
20:00	74,2	5,5	9:20	1052,7	174,5
2:00	93,0	13,0	9:40	917,3	121,0
6:00	94,8	22,5	10:00	785,9	133,5
7:00	103,9	20,5	10:30	578,9	114,5
7:10	103,8	15,5	11:00	410,4	118,5
7:20	131,0	27,5	11:30	319,6	14,5
7:30	115,9	12,5	12:00	249,9	55,5
7:40	123,5	15,5	12:30	214,2	51,5
7:50	116,7	5,0	13:00	202,0	29,0
+ 2 8:00	121,1	15,0	13:30	144,3	20,5
8:01	129,6	16,0	14:00	130,9	10,5
8:02	130,9	18,5	20:00	84,0	3,0
8:04	254,9	71,5	2:00	90,0	22,5
8:06	380,0	150,0	+ 3 8:00	103,8	10,0
8:08	610,6	239,0	14:00	84,3	7,5
8:10	646,7	255,0	20:00	81,3	5,5
			2:00	94,5	20,0
			+ 4 8:00	104,9	15,0

Anhang 20

Mittelwerte (n=4) der PGFM-Konzentrationen ohne Behandlung

Zeit (Tag/Uhrzeit)	PGFM (pg/ml)	SEM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)	PGFM (pg/ml)	SEM (pg/ml)
0 8:00	218,5	24,0	+ 2 8:15	419,3	159,0
14:00	231,5	41,5	8:20	402,5	161,0
20:00	250	57,5	8:30	461,5	205,5
2:00	208	29,0	8:40	510	235,0
+ 1 8:00	215,5	26,5	8:50	498,5	193,5
14:00	217	43,0	9:00	540	250,0
20:00	190,5	20,5	9:20	573	235,5
2:00	179	14,0	9:40	604	149,0
6:00	214,3	24,0	10:00	592,8	161,0
7:00	226	32,5	10:30	583	100,0
7:10	228	38,0	11:00	550,8	104,5
7:20	229	48,0	11:30	468,6	87,0
7:30	321,3	113,0	12:00	387,3	70,5
7:40	302,3	105,5	12:30	352,5	77,5
7:50	333	94,0	13:00	381,8	24,0
+ 2 8:00	396,3	161,0	13:30	394,5	35,0
8:01	438,3	188,0	14:00	404,5	44,0
8:02	429,0	211,0	20:00	241	27,0
8:04	438,5	182,0	2:00	224	26,0
8:06	455,8	195,0	+ 3 8:00	281,5	25,5
8:08	434,5	170,0	14:00	275	32,5
8:10	455,5	181,5	20:00	231,5	41,0
			2:00	219,8	28,5
			+ 4 8:00	258,8	25,0

Mittelwerte (n=6) der PGFM-Konzentrationen bei Behandlung mit Indomethacin und NaCl

Zeit (Tag/Uhrzeit)	PGFM (pg/ml)	SEM (pg/ml)	Zeit (Tag/Uhrzeit)	PGFM (pg/ml)	SEM (pg/ml)
0 8:00	345,7	128,2	+ 2 8:15	108	12,3
14:00	91,3	7,0	8:20	104,7	13,8
20:00	95,8	11,0	8:30	102,2	13,2
2:00	107,3	11,0	8:40	104,7	8,7
+ 1 8:00	124,5	11,0	8:50	97,8	11,2
14:00	91	9,0	9:00	112,8	15,9
20:00	103,2	10,0	9:20	107,5	21,3
2:00	102,2	20,0	9:40	128,2	38,2
6:00	114,2	9,0	10:00	129,5	56,3
7:00	110,8	5,0	10:30	148,7	39,2
7:10	101,2	14,0	11:00	134,2	14,2
7:20	102,2	15,0	11:30	140	15,6
7:30	107,8	15,5	12:00	116,7	12,2
7:40	104,3	13,3	12:30	105,7	7,1
7:50	108,2	14,5	13:00	95,2	5,5
+ 2 8:00	103	18,7	13:30	98,3	9,7
8:01	110,2	15,7	14:00	101,7	7,5
8:02	107,3	18,1	20:00	100,7	6,0
8:04	105,7	18,1	2:00	83,3	6,8
8:06	112	12,6	+ 3 8:00	94	10,1
8:08	100,5	17,1	14:00	109	8,3
8:10	104,8	12,7	20:00	102	10,1
			2:00	112	7,3
			+ 4 8:00	99,2	9,0

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

DTI	Dauertropfinfusion
IUD	intra uterin device
ID	innerer Durchmesser
i.m.	intramuskulär
Indo	Indomethacin
i.u.	intrauterin
NaCl	physiologische Kochsalzlösung
n.s.	nicht signifikant
*	$p < 0,05$
**	$p < 0,01$
OD	äußerer Durchmesser
Ömax	Östrogenmaximum
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}

Lebenslauf

Am 26. September 1960 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Zöttl Rudolf und seiner Ehefrau Elisabeth Zöttl, geb. Purrucker, in Augsburg geboren.

Dort besuchte ich von 1967 bis 1971 die Volksschule an der Brunnenstraße, trat dann in das Jakob-Fugger-Gymnasium ein, an dem ich im Juni 1980 das Abitur ablegte.

Von 1980 bis 1981 leistete ich meinen Grundwehrdienst.

Im Winterhalbjahr 1981 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Tiermedizin, bestand dort 1983 das Physikum und im Dezember 1986 das Dritte Staatsexamen.

Das Thema der vorgelegten Arbeit wurde mir im Februar 1987 gestellt.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. R. Claus danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Hilfestellung.

Für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich Herrn Prof. Dr. Lösch.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Fachgebietes Tierhaltung bedanken.

Diese Untersuchungen wurden teilweise mit finanzieller Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Schwerpunkt: Biologie und Klinik der Reproduktion) durchgeführt.

